

А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак

ПРАКТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ ПО ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

*Допущено Министерством высшего
и среднего специального образования СССР
в качестве учебного пособия
для студентов химических
специальностей университетов*

Ответственный редактор
доктор химических наук
Б. А. Тертов

Многие синтезы в пособии подобраны таким образом, что используемые в них исходные вещества можно получить по методикам, описанным в других прописях этой книги. Соответствующие исходные соединения выделены в прописях полужирным шрифтом.

Поскольку в некоторых синтезах используются токсичные или взрывоопасные вещества, в книге даются указания на необходимость соблюдения соответствующих мер предосторожности. Это не относится лишь к наиболее распространенным растворителям и реагентам (эфир, бензол, кислоты, щелочи и т. п.), правила работы с которыми должны быть известны каждому химику. Выполняющим синтезы рекомендуется также наводить справки о возможной физиологической активности соединений в справочнике «Вредные вещества в промышленности» (Л., 1976. Т. 1—3).

Для общей теоретической проработки соответствующих синтетических методов студентам рекомендуются книги [1—6]. Кроме того, в прописях даются ссылки на более узкие обзоры, посвященные данному классу соединений или типу реакций, а также ссылки на оригинальные статьи. Многие из приведенных в книге веществ являются потенциально таутомерными, т. е. они в принципе могут существовать в нескольких изомерных молекулярных структурах. В книге приведены структуры, в которых соединения находятся в обычных условиях (конденсированная фаза или раствор). Для более детального ознакомления с вопросами таутомерии гетероциклических соединений отсылаем читателя к обзорам [13—15].

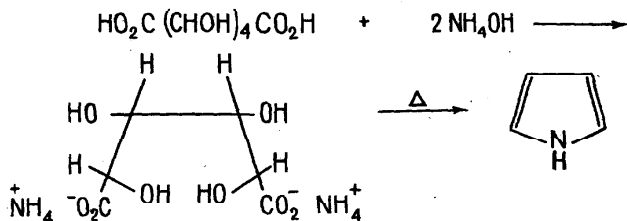
В заключение авторы хотели бы выразить благодарность докторам химических наук Л. И. Бельякову, Б. А. Трофимову, В. Д. Филимонову, Г. Я. Дубуру, А. Т. Солдатенкову и кандидату химических наук Е. Г. Ковалеву за содействие в уточнении методик синтеза производных тиафена, тетрагидроиндола, 9-винилкарбазола, 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонилпиридина, 4-метил-2,3,6-трифенилпиридина и 3,6-дифенил-1,2,4,5-тетразина. Особую благодарность за помощь и советы при написании книги авторы выражают своему учителю профессору А. М. Симонову. Авторы будут признательны за замечания и пожелания, касающиеся как существа рецептур, так и выбора синтезов.

Глава 1. п-ИЗБЫТОЧНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

1.1. Методы синтеза

Пиррол

Термолиз аммониевых солей тетраоксиалкандикарбоновых кислот лежит в основе одного из общепринятых методов замыкания пиррольного кольца (см. обзоры [1, 5, 16]). Так, слизевокислый аммоний при нагревании превращается в свободную кислоту, которая последовательно дегидратируется, декарбоксилируется и циклизуется с участием аммиака, давая пиррол [17]. Метод применяется также для синтеза N-алкилпирролов [18] и N-арилпирролов (см. следующую методику).



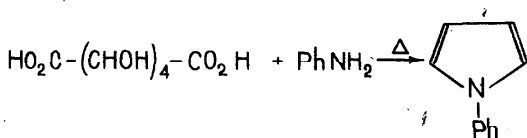
В широкой фарфоровой чашке тщательно смешивают 210 г (1 моль) слизиной кислоты и 300 мл 24%-ного водного раствора аммиака. Полученную однородную пасту нагревают, перемешивая, на паровой бане до полного удаления воды. Оставшийся слизиновокислый аммоний растирают в порошок, переносят в двухлитровую колбу, смешивают с глицерином (120 мл) и оставляют стоять при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день колбу соединяют с нисходящим холодильником и содержимое ее осторожно нагревают на открытом пламени газовой горелки таким образом, чтобы только часть массы нагрелась до температуры реакции, сопровождающейся сильным вспениванием (Тяга!). Нагревание ведут возможно быстрее, но с учетом состояния смеси, стараясь избежать чересчур бурного протекания реакции. Перегонку продолжают до тех пор, пока проба дистиллята при добавлении твердого КОН не перестанет выделять маслянистых капель. Весь дистиллят (300—330 мл) перегоняют вторично до полной отгонки масла. Масло отделяют, а водный слой присоединяют к воде, оставшейся в перегонной колбе, добавляют туда еще 600—700 мл воды и отгоняют из этой смеси 250 мл. Этот дистиллят вновь перегоняют, собирая 80—100 мл отгона. Маслянистые жидкости, полученные из всех отгонов,

объединяют, быстро сушат небольшим количеством твердого КОН и перегоняют при 127—131° С.

Выход 25—27 г (37—40%). Пиррол представляет собой бесцветную, быстро темнеющую на свету жидкость (перегнанный в вакууме, он темнеет значительно медленнее). Хранить его следует в запаянном сосуде в атмосфере инертного газа. n_D^{20} 1,5082, d 0,967. УФ спектр (циклогексан), λ_{max} (lg ϵ): 211 нм (3,87). ИК спектр (CCl₄): 3495 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР (CDCl₃): 6,22 (H-3,4); 6,68 м. д. (H-2,5); J_{23} = 2,69; J_{24} = 1,44; J_{25} = 1,87; J_{34} = 3,34 Гц.

1-Фенилпиррол

При нагревании слизевой кислоты с анилином образуется 1-фенилпиррол с умеренным выходом [19].



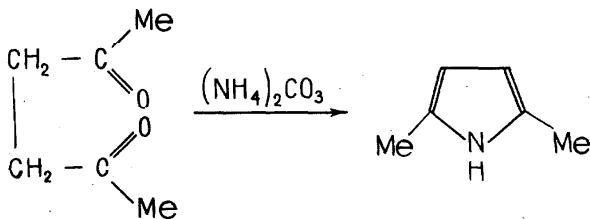
К нагретому до 150° С анилину (121 г, 1,3 моль) (Ядовит! Тяга!) в один прием добавляют 126 г (0,6 моль) слизевой кислоты. Смесь, перемешивая, кипятят с обратным воздушным холодильником 3—4 ч. После этого обратный холодильник заменяют на нисходящий и отгоняют из колбы почти полностью всю жидкость. Дистиллят экстрагируют эфиром (3×80 мл). Эфирную вытяжку промывают 10—20%-ной соляной кислотой, 5—10%-ным раствором Na₂CO₃, водой и затем высушивают над хлористым кальцием. После отгонки эфира продукт перегоняют в вакууме, собирая фракцию с $T_{кип}$ 110—116° С (9 мм рт. ст.) или 127—135° С (30 мм рт. ст.). Сырой продукт плавится при 55—60° С. После двух перекристаллизаций из смеси 3 ч. этанола и 1 ч. воды получают бесцветное вещество с $T_{пл}$ 58—60° С, $T_{крип}$ 234° С.

Выход 36—43 г (42—50%). УФ спектр (этанол), λ_{max} (lg ϵ): 253 нм (4,13).

2,5-Диметилпиррол

Широкое применение в синтезе пирролов нашел метод, основанный на взаимодействии 1,4-дикарбонильных соединений, способных к енолизации, с аммиаком и первичными аминами (синтез Пааля — Кнорра) (см. обзор [20]). 2,5-Диметилпиррол по этой реакции образуется при нагревании ацетонилацетона в присутствии углекислого аммония [21].

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную водяным обратным холодильником с внутренней трубкой достаточно широ-



кого диаметра, помещают 51,6 мл (0,44 моль) ацетонилацетона и 100 г (0,88 моль) углекислого аммония. Смесь нагревают на масляной бане при 100° С до полного прекращения выделения пузырьков газа (1—1,5 ч). При этом возгоняющийся и оседающий в холодильнике углекислый аммоний время от времени сталкивают стеклянной палочкой обратно в колбу, чтобы он не закупорил холодильник. Затем холодильник промывают 10—15 мл горячей воды, эту воду добавляют к реакционной смеси и осторожно нагревают смесь еще 30 мин при 115° С (температура бани). По охлаждении верхний желтый слой, содержащий 2,5-диметилпиррол, отделяют; водный слой экстрагируют хлороформом (10—15 мл) и экстракт объединяют с органическим слоем. После высушивания объединенного раствора безводным хлористым кальцием хлороформ упаривают и остаток перегоняют в вакууме при 51—53° С (8 мм рт. ст.), 78—80° С (25 мм рт. ст.) или при атмосферном давлении ($T_{\text{кип}}$ 165—168° С).

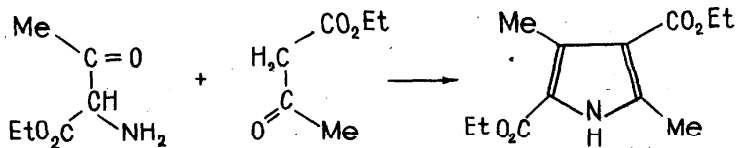
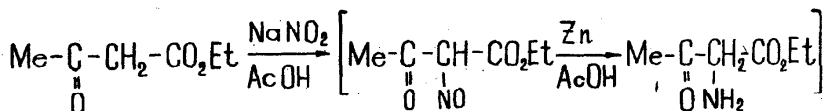
Выход 34—36 г (81—86%). n_D^{20} 1,5045, d 0,935. ИК спектр (пленка): 3448 см^{-1} (NH). Спектр ПМР (CCl_4): 2,13 (CH_3); 5,57 (H-3,4); 7,1 м. д. (NH).

2,5-Диметилпиррол темнеет на воздухе, поэтому работать с ним следует быстро, вакуум-перегонку вести в атмосфере инертного газа и хранить в герметически закрытом сосуде из темного стекла в инертной атмосфере.

2,4-Диметил-3,5-диэтоксикарбонилпиррол

Пирролы часто получают по методу Кнорра, который заключается по взаимодействию α -аминокарбонильного соединения с карбонильным соединением, содержащим α -метиленовую группу [2, 16]. Реакция может осложниться конденсацией двух молекул α -аминокарбонильного соединения друг с другом, в результате чего образуется дигидропиразин. Чтобы избежать этого в приводимом ниже примере [12], α -аминокарбонильное соединение получают непосредственно в реакционной смеси (in situ). Таким образом, в момент образования оно сразу реагирует с постоянно находящимся в избытке ацетоуксусным эфиром.

В трехгорлую колбу емкостью 0,25 л, снабженную механической



мешалкой, капельной воронкой и термометром, вносят 19,5 г (0,15 моль) ацетоуксусного эфира и 45 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь охлаждают на ледяной бане и, хорошо перемешивая, добавляют по каплям раствор 5,35 г (0,077 моль) нитрита натрия в 9 мл воды. Температура смеси при этом не должна превышать 7° С. По окончании внесения нитрита натрия охлаждающую баню убирают и перемешивают смесь еще 30 мин, в процессе чего ее температура поднимается до комнатной. После этого капельную воронку заменяют обратным холодильником с достаточно широкой внутренней трубкой, а горло, где был термометр, закрывают пробкой. Продолжая перемешивание, прибавляют порциями в течение 30 мин 9,8 г (0,15 моль) цинковой пыли (прим. 1,2), затем вносят еще 15 мл уксусной кислоты и кипятят полученную массу 1 ч. По охлаждении жидкость декантируют с непрореагировавшего цинка в стакан с 50 мл воды (операцию ведут при перемешивании). Смесь оставляют на ночь, выпавший продукт отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат на воздухе до постоянного веса. Соединение может быть перекристаллизировано из небольшого количества 95%-ного этанола (3 мл этанола на 1 г вещества) (прим. 3).

2,4-Диметил-3,5-диэтоксикарбонилпиррол представляет собой чуть розоватые иглы с $T_{\text{пл}} 138-139^\circ \text{C}$. Выход 10—11 г (56—62%).

Примечания

1. Чистота цинковой пыли должна быть не менее 80%. Для очистки долго хранившейся и потерявшей свои качества цинковой пыли применяют следующую методику. Последовательно и быстро промывают цинковую пыль 2%-ным раствором щелочи, водой, 2%-ной соляной кислотой, снова водой, спиртом, ацетоном и сухим эфиром, после чего сушат в вакууме при 100° С. Очистку проводят непосредственно перед применением.

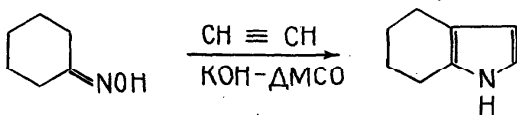
2. В процессе прибавления цинковой пыли смесь должна равномерно кипеть. Для того чтобы довести ее до кипения, вначале добавляют несколько большее количество цинковой пыли. Если реакция пойдет слишком бурно, колбу необходимо охлаждать мокрым полотенцем.

3. Сырой продукт при хранении на свету окрашивается в розовый цвет, тогда

как перекристаллизованный свой внешний вид не изменяет. При перекристаллизации можно получить более светлый образец, если применять активированный уголь, однако температура плавления при этом не повышается.

4,5,6,7-Тетрагидроиндол

При взаимодействии циклогексаноноксима с ацетиленом в системе КОН — диметилсульфоксид образуется 4,5,6,7-тетрагидроиндол [22]. Эта реакция, открытая в начале 70-х гг. Б. А. Трофимовым, стала важным общим методом синтеза пирролов, существенно дополнившим традиционные методы [23]. Механизм реакции, по-видимому, включает промежуточное образование О-винилоксимов и их циклизацию путем 3,3-сигматропного сдвига [24].



В трехгорлую колбу емкостью 0,5 л, снабженную мешалкой, обратным холодильником (прим. 1), соединенным со склянкой Тищенко, содержащей воду (счетчик пузырьков ацетилена), и трубкой для подачи ацетилена, доходящей почти до дна колбы, помещают 200 мл промышленного диметилсульфоксида (содержание воды 2—5%), 25 г циклогексаноноксима и 25 г растертого в порошок едкого кали. Смесь нагревают при перемешивании на кипящей водяной бане, пропуская через реакционный раствор ацетилен (непрерывный выход пузырьков в склянке Тищенко) из баллона или аппарата Киппа, заряженного техническим карбидом кальция (прим. 2), в течение 1,5—2 ч (прим. 3). После охлаждения до комнатной температуры смесь выливают в 200 мл холодной воды и экстрагируют серным эфиром (6×50 мл). Объединенные экстракты отмывают 20%-ным раствором NaOH от циклогексаноноксима и диметилсульфоксида (4 раза по 50 мл), сушат поташом, отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме. Собирают фракцию, перегоняющуюся при 72—76° С (2 мм рт. ст.).

Полученный продукт (15 г), который иногда кристаллизуется в приемнике, представляет собой в основном 4,5,6,7-тетрагидроиндол с примесью циклогексаноноксима (1—3%) и 1-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола (3—7%). Для получения хроматографически чистого образца его перекристаллизовывают из гексана или гептана.

Выход 12 г (45%, считая на взятый оксим). 4,5,6,7-Тетрагидроиндол представляет собой слегка розоватые кристаллы с $T_{\text{пл}} 50^\circ \text{C}$, постепенно темнеющие на воздухе. Соединение необходимо хранить в темной герметичной склянке. УФ спектр (циклогексан), λ_{max} (lg ε): 222 нм (3,88). ИК спектр (КВг): 3445 cm^{-1} (NH). Спектр

ПМР (CCl_4): 1,67 (H-5,6); 2,42 (H-4,7); 5,74 (H-3); 6,15 (H-2); 7,22 м. д. (NH).

Объединенные щелочные водно-диметилсульфоксидные слои нейтрализуют углекислотой и экстрагируют эфиром (6×50 мл). Эфирные экстракты отмывают водой от ДМСО (4×50 мл). После сушки, удаления эфира и перекристаллизации остатка из этанола возвращают 5 г циклогексанонаоксида. Таким образом, выход тетрагидроиндола на вступивший в реакцию оксим составляет 56% (прим. 4, 5).

Примечания

1. Вместо обратного холодильника в данном случае может быть использована отводная трубка, не касающаяся реакционной смеси.

2. В качестве простейшего реактора для разложения карбида кальция можно также использовать широкогорлую склянку из термостойкого стекла с отводной трубкой и капельной воронкой, верхняя часть которой соединена трубкой со склянкой для выравнивания давления. В целях экономии ацетилена можно использовать замкнутую систему, в которой колба-реактор не имеет выхода для ацетилена, а перемешивание осуществляется магнитной мешалкой или мешалкой с пришлифованным затвором. Ацетилен в этом случае подается из газометра через газовую бюретку, а реакцию прекращают после поглощения расчетного количества ацетилена.

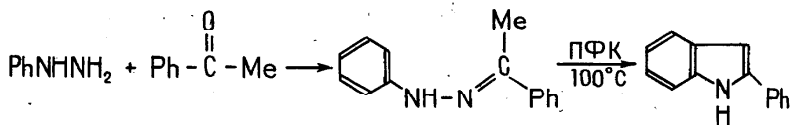
3. Скорость реакции зависит от количества воды в диметилсульфоксиде. Кроме того, в условиях реакции тетрагидроиндол способен присоединиться к ацетилену с образованием 1-винилпроизводного. Поэтому ход реакции целесообразно контролировать с помощью ГЖ- или ТС-хроматографии. Типичные условия ГЖ-хроматографирования: хроматограф «Хром-5», детектор ионизационнопламенный, температура испарителя 260°С, температура колонки 102°С, температура детектора 260°С, длина колонки 1200 мм, диаметр 3 мм, фаза — 5%-ный ХЕ-60, носитель — хроматон N-AW силанизированный, расход воздуха 500 мл/мин, водорода — 28 мл/мин, гелия — 30 мл/мин. Типичные условия ТС-хроматограмм: силуфол UV-254, гексан — эфир (1:1), проявитель — пары йода. R_f 0,17; 0,45 и 0,76 соответственно для циклогексанонаоксида, 4, 5, 6, 7-тетрагидроиндола и его 1-винилпроизводного.

4. Выход продукта реакции можно увеличить до 74%, проводя процесс в автоклаве [22].

5. Предложена весьма удобная модификация данного метода получения тетрагидроиндола, в которой вместо ацетилена используют 1, 2-дихлорэтан [25].

2-Фенилиндол

2-Фенилиндол получают с помощью реакции Фишера, подвергая циклизации фенилгидразон ацетофенона в среде полифосфорной кислоты (ПФК) [12]. Обзоры по реакции Фишера см. [2, 26—29].



Фенилгидразон ацетофенона. В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещают 6 г (5,6 мл, 0,05 моль) ацетофенона и 5,4 г (5 мл, 0,05 моль) свежеперегнанного фенилгидразина (прим. 1).

Смесь нагревают на водяной бане при 100°C 1 ч, охлаждают и растирают до тех пор, пока она не затвердеет. Затвердевшую массу растирают с этанолом (10 мл), продукт отфильтровывают, промывают на фильтре охлажденным до $\sim 0^{\circ}\text{C}$ этанолом (10 мл). Фенилгидразон ацетофенона получают в виде желтоватых кристаллов с $T_{\text{пл}} 105^{\circ}\text{C}$. Он достаточно чист для использования в следующей стадии (прим. 2).

Выход 9,5—10 г (90—96%).

2-Фенилиндол. К 50 г полифосфорной кислоты, нагретой до 80°C , прибавляют 5 г (0,024 моль) фенилгидразона ацетофенона и перемешивают смесь 1 ч при 100°C (прим. 3, 4). По охлаждении смесь выливают на лед (200 г) и отфильтровывают выпавший серый осадок (прим. 5), промывая его на фильтре холодной водой (2×100 мл). Продукт высушивают при 100°C , после чего перекристаллизуют из этанола, применяя активированный уголь (расход этанола — 4 мл на 1 г вещества) (прим. 6).

Чистый продукт представляет собой бесцветные пластинки с $T_{\text{пл}} 185\text{—}186^{\circ}\text{C}$. ИК спектр (CHCl_3): 1605 (кольцо), 3475 см^{-1} (NH). Выход 2,7 г (59%).

Примечания

1. Фенилгидразин — сильный яд. Остерегайтесь его попадания на кожу и вдыхания паров.

2. Чистый фенилгидразон ацетофенона — белые кристаллы, постепенно желтеющие и распадающиеся на воздухе. Вещество необходимо хранить в эксикаторе.

3. Синтез можно проводить в широкогорлой толстостенной пробирке или колбе, снабженной механической мешалкой.

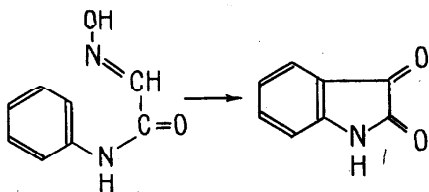
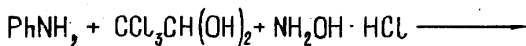
4. Полифосфорную кислоту готовят по следующей методике. К 100 мл ортофосфорной кислоты при перемешивании и охлаждении на водяной бане прибавляют 150 г фосфорного ангидрида. Смесь нагревают на кипящей водяной бане 3,5 ч. ПФК — вязкая почти бесцветная жидкость.

5. Вначале вместе с кристаллами выпадает масло, которое постепенно кристаллизуется.

6. После перекристаллизации 2-фенилиндол выпадает в виде очень мелких кристаллов, поэтому для фильтрования целесообразно использовать достаточно плотный фильтр Шотта или не слишком пористую фильтровальную бумагу.

2, 3-Диоксииндолин (изатин)

При взаимодействии ароматических аминов с хлоральгидратом и гидроксиламином в кислой среде образуются изонитрозоацетанилиды, которые циклизируются под действием серной кислоты в изатины (реакция Зандмейера) [30]. Условия циклизации меняются в зависимости от природы заместителей в ароматическом кольце и их положения по отношению к аминогруппе [31]. При получении 2, 3-диоксииндолина циклизацию ведут при температуре $60\text{—}80^{\circ}\text{C}$ [17].



Изонитрозоацетанилид. К раствору 9 г (0,055 моль) хлоральгидрата в 120 мл воды, помещенному в круглодонную полулитровую колбу, последовательно прибавляют 130 г (0,1 моль) кристаллического сульфата натрия, раствор 4,5 мл (0,05 моль) свежеперегнанного анилина в смеси 30 мл воды и 4,3 мл конц. HCl и раствор 11 г (0,158 моль) солянокислого гидроксилamina в 50 мл воды. Смесь быстро доводят до кипения и кипятят 3—5 мин. Раствор охлаждают, выпавший осадок (белоснежные пластинки) отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат при 100° С.

Выход 6,5—7,5 г (80—91%). $T_{\text{пл}}$ 175° С. По данным [12], $T_{\text{пл}} = 178—179^\circ \text{С}$. Соединение вводят в дальнейшее превращение без дополнительной очистки.

2, 3-Диоксоиндолин. В трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и термометром, помещают 33 мл конц. H_2SO_4 , нагревают ее до 50° С и добавляют при энергичном перемешивании небольшими порциями 7,5 г (0,046 моль) сухого изонитрозоацетанилида с такой скоростью, чтобы температура массы держалась не выше 60—70° С. По окончании добавления раствор нагревают до 80° С и выдерживают при этой температуре 10 мин. Затем его охлаждают до комнатной температуры и выливают на 10—12-кратное количество колотого льда. Через 30 мин осадок отфильтровывают, промывают несколько раз холодной водой до удаления серной кислоты и сушат на воздухе.

Выход неочищенного изатина с $T_{\text{пл}}$ 189—192° С составляет 47—52 г (71—78%). Продукт достаточно чист для синтетических целей (прим. 1, 2). ИК УФ, ПМР и масс-спектры изатина приведены в [31]. ИК спектр (CHCl_3): 1326, 1621 ($\text{C}=\text{C}$ бензольного кольца), 1740 ($\text{C}_3=\text{O}$), 1755 ($\text{C}_2=\text{O}$), 3230 ($\text{NH} \dots \text{O}=\text{C}$), 3450 cm^{-1} (NH) [32].

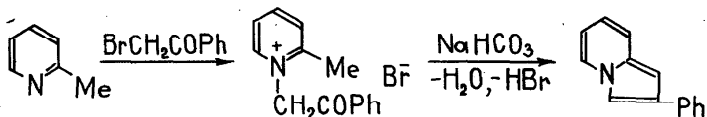
Примечания

1. При необходимости изатин очищают переосаждением из щелочного раствора кислотой или перекристаллизацией из ледяной уксусной кислоты (3 мл на 1 г изатина), после чего его температура плавления повышается до 197—200° С или 196—197° С, соответственно [31]. Более детально очистка изатина описана в [31, 33].

2. В работе [12] предлагается использовать в качестве циклизующего агента полифосфорную кислоту. Процесс ведут следующим образом: смесь 1 г изонитрозоацетанилида и 20 г ПФК нагревают 6 ч при 56° С, выливают в 100 мл холодной воды, выпавший осадок отделяют и кристаллизуют из ледяной уксусной кислоты (8 мл на 1 г вещества). Получается 0,6—0,7 г (67—78%) изатина в виде оранжевых призм с $T_{пл}$ 197° С.

2-Фенилиндолизин

При взаимодействии α -пиколина с фенацилбромидом образуется 2-метил-1-фенацилпиридиний бромид, который при кипячении в воде в присутствии гидрокарбоната натрия превращается в 2-фенилиндолизин [34]. Обзоры по индолизинам см. [35—37].



2-Метил-1-фенацилпиридиний бромид. В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, вносят 9,3 мл (0,1 моль) α -пиколина и раствор 19,9 г (0,1 моль) фенацилбромид (Лакриматор! Тяга!) в 20 мл ацетона. Смесь кипятят на водяной бане при перемешивании 2 ч, выпавший осадок четвертичной соли по охлаждению отфильтровывают, промывают ацетоном (2×10 мл) и эфиром (2×10 мл).

Выход 25,7—26,8 г (88—92%). $T_{пл}$ 211° С (разл.).

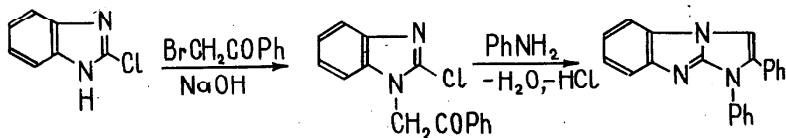
2-Фенилиндолизин. Раствор 14,6 г (0,05 моль) 2-метил-1-фенацилпиридиний бромида в 250 мл воды кипятят при перемешивании в присутствии 6,3 г (0,075 моль) гидрокарбоната натрия 40—50 мин. Через 20—30 мин от начала кипения выпадает обильный белый осадок, который после окончания реакции и охлаждения реакционной смеси отфильтровывают, промывают ледяной водой (3×20 мл) и сушат при 100° С.

Выход 8,8—9,0 г (91—93%). $T_{пл}$ 210—211° С (из спирта).

1, 2-Дифенилимидазо [1, 2-а]бензимидазол

При взаимодействии 2-хлорбензимидазола с фенацилбромидом в присутствии щелочи образуется 1-фенацил-2-хлорбензимидазол. Нагревание последнего с анилином ведет к нуклеофильному замещению атома хлора и последующей дегидратации промежуточного 1-фенацил-2-фениламинобензимидазола в условиях реакции до 1, 2-дифенилимидазо [1, 2-а] бензимидазола [38—39].

1-Фенацил-2-хлорбензимидазол. К теплomu (35—40° С) раствору 0,8 г (0,02 моль) NaOH в 50 мл 50%-ного водного метанола добавляют 3 г (0,02 моль) 2-хлорбензимидазола, а затем 4 г (0,02 моль) фенацилбромид (Лакриматор! Тяга!). Смесь перемешивают при



данной температуре 30—40 мин, охлаждают ледяной водой, выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством 50%-ного метанола и высушивают, получая 4,5 г (85%) 1-фенацил-2-хлорбензимидазола с $T_{пл}$ 160—163° С. После перекристаллизации из метанола $T_{пл}$ 168—170° С.

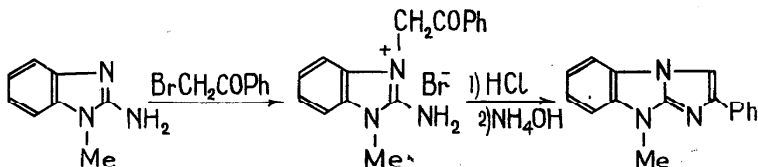
1,2-Дифенилимидазо[1,2-а]бензимидазол. Смесь 4 г (0,015 моль) 1-фенацил-2-хлорбензимидазола, 3,5 г (0,038 моль) анилина и 50 мл метанола нагревают в автоклаве объемом 0,15—0,2 л при 160° С в течение 8 ч. Затем растворитель отгоняют, остаток растирают с эфиром до полной кристаллизации. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром и водой. Выход технического 1,2-дифенилимидазо[1,2-а]бензимидазола 3,2 г (71%). После перекристаллизации из 80%-ного водного метанола получают желтые иглы с $T_{пл}$ 204—206° С.

Примечание

1,2-Дифенилимидазо[1,2-а]бензимидазол может быть получен с таким же выходом при кипячении 1-фенацил-2-хлорбензимидазола с анилином в среде ДМФА в течение 4 ч [39].

9-Метил-2-фенилимидазо[1,2-а]бензимидазол

Действие α -галогенокетонов на 1-замещенные 2-аминобензимидазолы приводит к галогенидам 3-ацилметил-2-аминобензимидазолия, которые при нагревании с хлорокисью фосфора, минеральными или органическими кислотами отщепляют воду, образуя 2,9-замещенные имидазо[1,2-а]бензимидазолы [40, 41]. По такой схеме из 2-амино-1-метилбензимидазола и фенацилбромидом получают 9-метил-2-фенилимидазо[1,2-а]бензимидазол [42].



Бромид 2-амино-1-метил-3-фенацилбензимидазолия. К раствору 1,47 г (0,01 моль) 2-амино-1-метилбензимидазола в 40 мл ацетона прибавляют раствор 2 г (0,01 моль) фенацилбромид (Слезоточив! Тяга!) в 10 мл ацетона, смесь тщательно перемешивают и оставля-

ют стоять при комнатной температуре. Через 10—15 мин в растворе появляются первые кристаллы, а через 3—4 ч выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и эфиром до исчезновения запаха фенацилбромида.

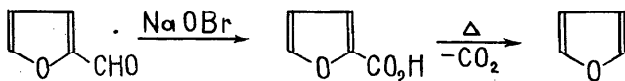
Выход соли 3,4 г (98%). Длинные тонкие иглы с $T_{пл}$ 285—286° С (из воды). ИК спектр (вазелиновое масло): 1695 $см^{-1}$ ($C=O$).

9-Метил-2-фенилимидазо[1, 2-а]бензимидазол. Кипятят 3 г бромида 2-амино-1-метил-3-фенацилбензимидазолия в 120 мл конц. HCl 3—4 ч. По охлаждении выпавший осадок соли 9-метил-2-фенилимидазо[1, 2-а]бензимидазола отфильтровывают, промывают холодной водой и высушивают. Полученную соль суспендируют в 10 мл этанола, смесь нагревают до кипения и прибавляют к ней небольшими порциями раствор конц. NH_4OH до получения прозрачного раствора. Затем из него осторожно осаждают основание 9 метил 2 фенилимидазо[1, 2-а]бензимидазола ледяной водой.

Выход 1,95 г (91%). Белоснежные иглы с $T_{пл}$ 120° С (из петролейного эфира). ИК спектр ($CHCl_3$): 1500, 1600 ($C=C$), 1620 $см^{-1}$ ($C=N$).

Фуран

В лабораторных условиях фуран чаще всего получают декарбосилированием 2-фуранкарбоновой (пирослизевой) кислоты, которую синтезируют окислением фурфурола. Обзоры по химии фурана см. [43—45].

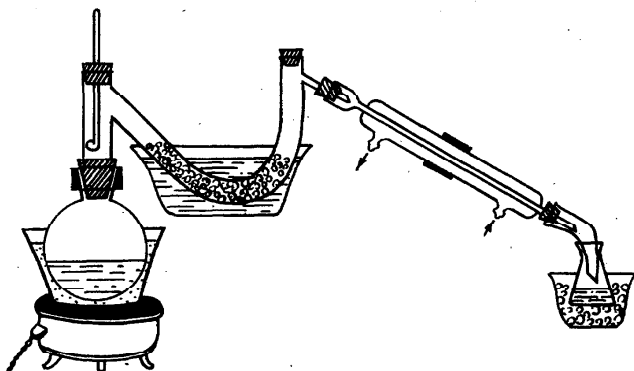


Пирослизевая кислота [46]. В литровой круглодонной колбе с длинным горлом готовят раствор 140 г едкого натра в 500 мл воды, охлаждают его до 0° С (баня: ведро с мелкоизмельченным льдом и солью) и при перемешивании прибавляют к нему 52 мл (1 моль) брома порциями по 5 мл (прим. 1). Очередную порцию брома прибавляют после того, как предыдущая полностью прореагирует со щелочью. Сразу же после прибавления последней порции брома в полученный раствор гипобромита натрия начинают вносить порциями по 3—4 мл свежеперегнанный фурфурол (96 г, 1 моль), энергично встряхивая реакционную массу и поддерживая температуру ее в интервале —5 ... —10° С. После прибавления всего фурфурола (через 1 ч) смесь выдерживают при охлаждении еще 30 мин, после чего нейтрализуют предварительно охлажденной разбавленной HCl (1:1) до кислой реакции по конго. Выпавшие белые кристаллы пирослизевой кислоты отфильтровывают и переносят в колбу для

перекристаллизации. Осадок растворяют в 300 мл кипящей воды, кипятят с 6 г активированного угля 5 мин и уголь отфильтровывают на воронке для горячего фильтрования. Фильтрат охлаждают, выпавшую в виде белых игл кислоту через несколько часов отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат в сушильном шкафу при 60—70° С.

Выход 83—85 г (74—76%) (прим. 2). $T_{пл}$ 132—133° С. Спектр ПМР (ацетон- D_6): 6,59 (H-4), 7,24 (H-3), 7,76 м. д. (H-5), $J_{34} = 3,53$; $J_{35} = 0,88$; $J_{45} = 1,72$ Гц.

Фуран [47]. В круглодонную колбу емкостью 200 мл помещают 80 г (0,71 моль) пироксизево́й кислоты. К горлу колбы на пробке присоединяют N-образную стеклянную насадку (см. рисунок); прямой тубус насадки закрывают резиновой пробкой с отверстием, в



которое вставлена легко скользящая по нему стеклянная изогнутая на конце палочка (с ее помощью во время реакции счищают с трубки кристаллы возгоняющейся кислоты).

Боковую трубку насадки заполняют натронной известью для поглощения CO_2 и воды и помещают ее в водяную баню, нагретую до 40° С, с целью предотвращения конденсации паров фурана. Выходное отверстие насадки соединяют с водяным нисходящим холодильником и приемником, охлаждаемым ледяной водой. Реакционную колбу нагревают на песчаной бане до температуры 200—250° С (температура бани). Выделяющийся фуран конденсируется в приемнике в виде бесцветной жидкости. Его перегоняют, собирая фракцию с $T_{кип}$ 31—32° С.

Выход 36—39 г (74—80%). n_D^{20} 1,4207, d 0,936. УФ спектр (этанол), λ_{max} (lg ϵ): 208 нм (3,9). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 6,24 (H-3,4), 7,29 (H-2,5) м. д., $J_{23} = 1,75$; $J_{24} = 0,85$; $J_{25} = 1,4$; $J_{34} = 3,3$ Гц.

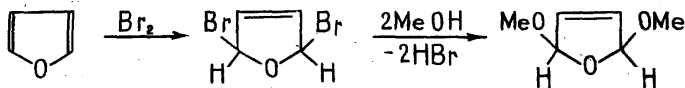
Примечания

1. Перемешивание должно быть очень энергичным. Лучше всего вести его вручную, круговыми движениями взбалтывая содержимое колбы.

2. При окислении фурфурола кислородом воздуха в присутствии щелочных растворов солей меди и серебра [48] или с помощью KMnO_4 [49] выходы пироглизиновой кислоты составляют 86—90% и 69% соответственно. С меньшими выходами (60—63%) она получена из фурфурола по реакции Канинциаро [17, 47, 50].

2, 5-Диметокси-2, 5-дигидрофуран

Фуран очень энергично реагирует с галогенами, но образующийся при обычных условиях галогеноводород разрушает фурановое кольцо. Однако при низкой температуре фуран присоединяет бром по положениям 2 и 5 с образованием неустойчивого 2, 5-дибром-2, 5-дигидрофурана. Если реакцию вести в метаноле в присутствии оснований, атомы брома замещаются на метоксигруппы и образуется 2,5-диметокси-2, 5-дигидрофуран [51]. Последний, как и его аналоги, широко используется в органическом синтезе [52].



В литровую четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром, обратным воздушным холодильником и капельной воронкой, помещают 700 мл абсолютного метанола, 106 г (1,0 моль) Na_2CO_3 и 33 мл (0,5 моль) свежеперегнанного фурана. Реакционную смесь охлаждают до -10°C и при перемешивании прикапывают 23,5 мл (0,46 моль) брома, следя за тем, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше -5°C (прим. 1). Через 15—20 мин после прибавления всего брома осадок неорганических солей отфильтровывают и из фильтрата отгоняют метанол (прим. 2). Остаток размешивают со 105 мл воды при $55-60^\circ\text{C}$ до полного растворения неорганических солей; полученный раствор, охладив до $20-25^\circ\text{C}$, экстрагируют хлористым метиленом (3×75 мл). Вытяжку высушивают сульфатом натрия, отгоняют на водяной бане хлористый метилен и остаток фракционируют в вакууме. 2, 5-Диметокси-2, 5-дигидрофуран перегоняется в виде бесцветной маслянистой жидкости с $T_{\text{кип}} 70-71^\circ\text{C}$ (30 мм рт. ст.) или $50-51^\circ\text{C}$ (13 мм рт. ст.).

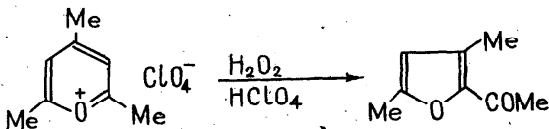
Выход составляет 53,5 г (90%). n_D^{20} 1,4339, d 1,073.

Примечания

1. Для охлаждения используют баню со смесью толченого льда с солью.
2. Отгонку метанола ведут медленно, контролируя температуру паров: она не должна превышать $66-69^\circ\text{C}$.

2-Ацетил-3, 5-диметилфуран

При действии перекиси водорода на перхлорат 2, 4, 6-триметилпирилия образуется 2-ацетил-3, 5-диметилфуран [53].



В круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают суспензию 5,5 г (0,025 моль) перхлората 2, 4, 6-триметилпирилия в 25 мл воды, добавляют 1—2 капли 50%-ной HClO_4 и затем 4 мл 30%-ной H_2O_2 . Смесь кипятят 1 ч, охлаждают, выделившееся при кипении коричневатое масло экстрагируют эфиром (2×15 мл). Вытяжку промывают водой, сушат сульфатом магния, упаривают до небольшого объема и пропускают через слой (2—3 см) окиси алюминия, элюируя эфиром (примечание). Из элюата отгоняют эфир и остаток перегоняют в вакууме при 124°C (75 мм рт. ст.) или 60°C (7 мм рт. ст.).

Получают 1,38—1,6 г (40—49%) 2-ацетил-3, 5-диметилфурана в виде светло-желтого масла, быстро темнеющего на свету и воздухе. Хранить его следует в герметически закрытом сосуде в холодильнике. n_D^{20} 1,5013, d 1,035. ИК спектр (пленка): 1530, 1595 (кольцо), 1655, 1745 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ПМР (CDCl_3): 2,24 (6H, с., 2CH_3); 2,35 (3H, с., CH_3); 5,94 (1H, с., H-4).

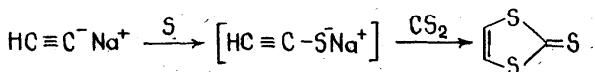
Примечание

Такая тщательная очистка эфирного раствора продукта реакции от следов исходного перхлората, хлорной кислоты и перекиси водорода необходима во избежание осмоления и взрыва во время перегонки в вакууме.

2-Тиоксо-1, 3-дитиол

При действии на ацетиленид натрия серы и сероуглерода образуется 2-тиоксо-1,3-дитиол [54]. Хотя выход продукта и невысок (25%), преимуществом данного метода перед другими является доступность исходных соединений и простота проведения синтеза. Полагают, что реакция протекает с промежуточным образованием аниона этилтиомеркаптана, который нуклеофильно присоединяется к сероуглероду.

Трехгорлую колбу емкостью 0,5 л с хорошо действующей мешалкой, трубкой для подвода ацетилена и небольшим воздушным



холодильником, снабженным осушительной трубкой с КОН, помещают в баню со смесью твердой углекислоты и ацетона (дает охлаждение до -70°C). В колбе конденсируют 150 мл жидкого аммиака и пропускают через него быстрый ток сухого ацетилена (прим. 1). Одновременно в течение 20 мин прибавляют 5,4 г (0,23 моль) металлического натрия, нарезанного небольшими кусочками (прим. 2). Затем охлажденную баню убирают, добавляют 100 мл абсолютного эфира и осторожно 5 г (0,16 моль) порошкообразной серы. После этого аммиак испаряют, остаток растворяют в 200 мл ацетонитрила и при сильном перемешивании прибавляют по каплям 32 мл (0,53 моль) сероуглерода. Смесью перемешивают 2 ч при комнатной температуре, подкисляют 10%-ной соляной кислотой и сразу экстрагируют эфиром. Вытяжку сушат сульфатом магния. После отгонки эфира сырой продукт перекристаллизовывают из петролейного эфира ($T_{\text{кпл}} 60-80^{\circ}\text{C}$).

Выход 5,2 г (25%). Длинные желтые шелковистые иглы с $T_{\text{пл}} 48-49^{\circ}\text{C}$. Спектр ПМР (CDCl_3): 7,17 м. д. (прим. 3).

Примечания

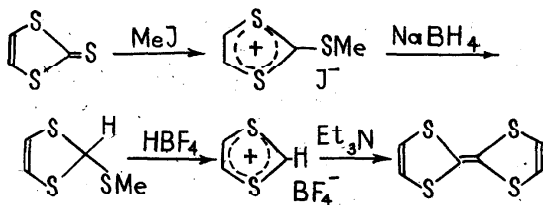
1. О работе с жидким аммиаком см. [55]. Получение ацетилена описано в методике синтеза 4, 5, 6, 7-тетрагидроиндола. Осушку ацетилена ведут, пропуская его над P_2O_5 .

2. Голубая окраска растворенного в аммиаке натрия настолько быстро исчезает при пропускании ацетилена, что практически не распространяется по всей массе. В оригинальной методике [54] ацетиленид натрия получают иначе: ацетилен пропускают через раствор амида натрия в жидком аммиаке, предварительно полученный растворением натрия в аммиаке, содержащем $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$.

3. Другие методы получения 2-тиоксо-1, 3-дитиола описаны в обзоре [56].

Тетратиюльвален

Тетратиюльвален (ТТФ) — сильный электронодонор, легко образующий молекулярные комплексы с различными электроноакцепторами. Эти комплексы очень часто имеют структуру ион-радикальных солей, и многие из них, как, например, соль ТТФ с тетрацианхинодиметаном, обладают в твердом виде электропроводностью, сопоставимой с электропроводностью металлов. Поэтому в рамках проблемы создания так называемых органических металлов и сверхпроводников ТТФ привлек к себе особенно широкое внимание [57]. Обычный метод получения ТТФ заключается в действии на 1, 3-дитиолиевую соль триэтиламина [56]. Образующийся при этом *in situ* карбен (за счет отщепления протона из положения 2) нуклеофильно присоединяется к исходной соли; в результате повторного отщепления еще одного протона образуется ТТФ. В приводимом ниже методе получения 1, 3-дитиолиевой соли исходят из йодида 2-метилтио-1, 3-дитиолия, который последовательно восстанавливают NaBH_4 и затем обрабатывают борфтористоводородной кислотой [56].



2-Метилтио-1,3-дителиолый йодид [58]. В конической колбе емкостью 30 мл смешивают 2,68 г (0,02 моль) 2-тиоксо-1,3-дителиола (см. предыдущий синтез), 6 мл (0,096 моль) йодистого метила и 12 мл нитрометана. Смесь оставляют на 4—5 ч при комнатной температуре, после чего выпавшие кристаллы соли отделяют, промывают небольшим количеством холодного метанола, эфиром.

Выход 4,5—5,0 г (81—90%). Желтые кристаллы с $T_{пл}$ 131—132° С (разл.). Соль можно очистить перекристаллизацией из метанола.

Тетратиофульвален [56]. В снабженную мешалкой коническую колбу емкостью 2 л помещают 50 г (0,18 моль) 2-метилтио-1,3-дителиолий йодида и 500 мл абсолютного метанола. Смесь перемешивают и охлаждают на ледяной бане, прибавляя небольшими порциями 34,5 г (0,93 моль) $NaBH_4$ с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 15° С. После прибавления всего количества борогидрида натрия продолжают перемешивание еще 2 ч. Для осаждения образовавшегося йодида натрия прибавляют 1 л безводного эфира и выдерживают смесь в течение ночи при —15° С. После этого жидкость декантируют в делительную воронку объемом 2 л и промывают водой (3×200 мл). Промытую вытяжку высушивают сульфатом магния, после чего эфир испаряют в ротационном испарителе. В остатке получается 2-тиометил-1,3-дителиол, который сразу используется в следующей стадии.

Спектр ПМР ($CDCl_3$): 2,15 (с., 3H); 5,97 (с., 1H); 6,07 м. д. (с., 2H).

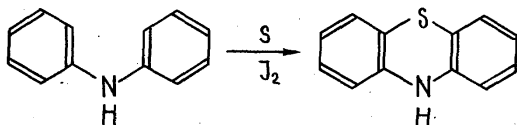
В снабженной магнитной мешалкой конической колбе емкостью 0,5 л готовят раствор 27,5 г (0,18 моль) 2-метилтио-1,3-дителиола в 100 мл уксусного ангидрида. Раствор охлаждают до 0° С и при перемешивании прибавляют по каплям 40 мл борфтористоводородной кислоты. После этого вносят 200 мл безводного эфира. Почти белый осадок тетрафторбората 1,3-дителиолия отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают безводным эфиром. Соль, выход которой составляет 28 г (0,15 моль, 82%), сразу же используют в следующей стадии. Ее растворяют в конической полулитровой колбе в 100 мл ацетонитрила. К полученному раствору при перемешивании магнитной мешалкой осторожно прибавляют триэтиламин

(около 50 мл) до тех пор, пока не станет заметным образование желтых кристаллов. После этого вносят еще 10 мл триэтиламина, реакционную массу перемешивают 10 мин и далее продукт осаждают прибавлением воды. Оранжево-желтые кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход сырого продукта 15,0 г (100%). Соединение перекристаллизовывают из смеси 500 мл гексана и 300 мл циклогексана.

Получают оранжево-желтые кристаллы с $T_{пл}$ 119° С. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 6,32 м. д. ИК спектр (ваз. масло): 1530, 1250, 1090, 795, 780 и 730 cm^{-1} .

Фенотиазин

Фенотиазин — важный высокоэлектронно-избыточный гетероцикл (см. обзоры [59, 60]). Многие его производные нашли широкое применение в качестве нейролептиков; наиболее известен аминазин — гидрохлорид 2-хлор-10-(3-диметиламинопропил) фенотиазина. Сам фенотиазин применяется в ветеринарии (для лечения глистных инвазий скота), для уничтожения личинок комара и т. д. Фенотиазин получают нагреванием дифениламина с серой в присутствии небольшого количества йода в качестве катализатора [61]. О спектральных характеристиках фенотиазинов см. обзоры [62].



Предварительно хорошо перемешанную смесь 8,4 г (0,05 моль) дифениламина, 3,2 г (0,1 моль) серы и 0,15 г йода нагревают в круглодонной колбе емкостью 100 мл при 190—200° С в течение 0,5 ч (удобно пользоваться силиконовой баней или баней из сплава Вуда). Горячий плав выливают в фарфоровую чашку, по охлаждении измельчают в ступке до порошкообразного состояния и сырой продукт перекристаллизовывают из этанола, применяя активированный уголь (на 1 г вещества идет около 6 мл спирта).

Получают фенотиазин в виде желтых призм с $T_{пл}$ 184—185° С. Выход 8,5—9 г (86—91%).

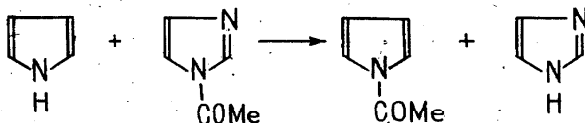
Примечание

Синтез необходимо проводить в хорошо действующем вытяжном шкафу, так как в процессе реакции выделяется сероводород.

1.2. Реакции по гетероатомам

1-Ацетилпиррол

Для синтеза N-ацетилпиррола применяют реакцию переацетилирования с помощью N-ацетилимидазола [63], так как прямое ацетилирование пиррола приводит к смеси приблизительно равных количеств 2- и 3-ацетилпирролов.



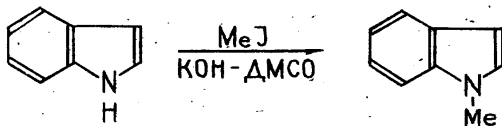
Смесь 6,7 г (0,1 моль) свежеперегнанного пиррола и 11 г (0,1 моль) свежеприготовленного 1-ацетилимидазола кипятят в круглодонной термостойкой колбе емкостью 50 мл, снабженной обратным холодильником, в течение 1,5 ч. Затем холодильник заменяют на нисходящий и реакционную массу подвергают разгонке при атмосферном давлении.

1-Ацетилпиррол представляет собой бесцветную жидкость с $T_{\text{кип}}$ 181—182° С, d 1,044.

Выход 9,8 г (91%). ИК спектр (CCl_4): 1732 ($\text{C}=\text{O}$), 1325, 1305 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

1-Метилиндол

Индолы обычно алкилируются по азоту в форме анионов, генерируемых действием сильных оснований. Однако ввиду амбидентных свойств этих анионов алкилирование протекает неоднозначно и нередко затрагивает также положение 3. Проведение процесса в диметилсульфоксиде в присутствии КОН исключает полностью образование C-алкилпроизводных [64].



Смесь 200 мл ДМСО и 22,4 г (0,4 моль) порошкообразного КОН перемешивают при комнатной температуре 5 мин, после чего добавляют 11,7 г (0,1 моль) индола и перемешивают еще 45 мин. В реакционную смесь приливают через холодильник в один прием 12,5 мл (0,2 моль) йодистого метила, затем ее быстро охлаждают (баня с холодной водой) и перемешивают еще 45 мин, после чего

разбавляют 200 мл воды и экстрагируют эфиром (3×100 мл), тщательно промывая каждую вытяжку водой (3×100 мл). Объединенные вытяжки сушат безводным CaCl_2 , растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с $T_{\text{кип}} 95^\circ \text{C}$ (8 мм рт. ст.) или 113°C (11 мм рт. ст.).

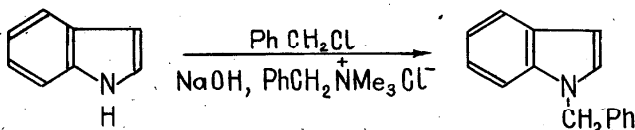
Выход 1-метилиндола, представляющего собой бесцветное масло, составляет 11,8—12,4 г (90—95%). n_D^{20} 1,6075, d 1,026.

Примечание

По этой методике с хорошими выходами получены также N-алкилпирролы [64].

1-Бензилиндол

Индол гладко бензилируется хлористым бензилом в условиях межфазного катализа с образованием 1-бензилиндола [65].



К смеси 15,2 г (0,12 моль) хлористого бензила (Тяга!) и 0,2 г хлористого триметилбензиламмония прибавляют 11,7 г (0,1 моль) индола и 40 мл 50%-ного раствора NaOH. Реакционную массу перемешивают 5 ч при $60\text{--}70^\circ \text{C}$, разбавляют 100 мл воды и извлекают 1-бензилиндол эфиром (3×100 мл). Эфирные вытяжки промывают водой, сушат безводным сульфатом магния. После отгонки эфира остается масло, кристаллизующееся при стоянии.

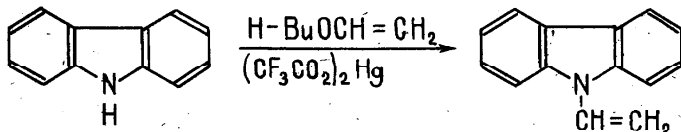
Выход 19,2 г (93%). $T_{\text{пл}}$ $43\text{--}44^\circ \text{C}$. Спектр ПМР (CDCl_3): 5,21 (с., CH_2), 6,52 (д., H-3), 6,9—7,4 (м., H-2,4—6; C_6H_5), 7,50—7,75 (м., H-7).

Примечание

Аналогично идут реакции в этих условиях и с другими алкилирующими агентами. В качестве катализаторов этого процесса успешно применяются также хлористый триэтилбензиламмоний [66], хлористый метилтриоктиламмоний [67], бромистый [68] или сернокислый тетрабутиламмоний [69], а также краун-эфиры [70].

9-Винилкарбазол

Важный в техническом отношении мономер 9-винилкарбазол получают винилированием карбазола *n*-бутилвиниловым эфиром в присутствии трифторацетата ртути [71].



В трехгорлую полулитровую колбу, снабженную мешалкой и обратным водяным холодильником, загружают 33,4 г (0,2 моль) карбазола, 4,2 г (0,01 моль) трифторацетата ртути (прим. 1) и 230 мл (1,8 моль) *n*-бутилвинилового эфира (прим. 2, 3). Смесь перемешивают при кипении 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 110 мл 40%-ного раствора КОН (для разложения катализатора и образовавшихся ртутьорганических соединений) и перемешивают еще 20 мин. Органический слой отделяют, промывают водой (3×200 мл) и сушат твердым КОН. Затем в вакууме водоструйного насоса или в ротационном испарителе отгоняют большую часть (около четырех пятых) бутилвинилового эфира и образующегося в ходе реакции дибутилацетата. Остаток охлаждают льдом, выпавшие кристаллы 9-винилкарбазола отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного метанола и очищают перекристаллизацией из метанола (около 250 мл, прим. 4).

Получают 30 г (78%) 9-винилкарбазола в виде белых пластинчатых кристаллов с $T_{пл}$ 63—64° С. Соединение темнеет при хранении на свету.

Примечания

1. Трифторацетат ртути получают следующим образом. К нагретой до 90—100° С трифторуксусной кислоте небольшими порциями при перемешивании прибавляют красную или желтую окись ртути до прекращения ее растворения. Затем прибавляют немного трифторуксусной кислоты для растворения остаточных количеств окиси ртути и охлаждают раствор до комнатной температуры. Образующиеся белые кристаллы трифторацетата ртути тщательно отсасывают, промывают гексаном и высушивают в вакууме без нагревания. Полученный таким образом трифторацетат ртути хорошо растворим в бензоле и сохраняет свою активность в течение нескольких недель.

2. Вместо бутилвинилового эфира можно использовать винилэтиловый эфир.

3. При использовании меньших количеств бутилвинилового эфира в качестве побочного продукта образуется 9-(1-бутоксиптил)карбазол:

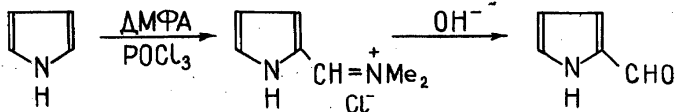
4. 9-Винилкарбазол удобно также кристаллизовать из гексана, но в этом случае следует убедиться в отсутствии в гексане кислых примесей, могущих вызвать спонтанную полимеризацию мономера.

5. 9-Винилкарбазол получают также винилированием карбазола ацетиленом [72, 73] либо различными методами из других 9-замещенных карбазолов [72, 74].

1.3. Реакции электрофильного замещения у атомов углерода

2-Формилпиррол

Пиррол легко формилируется по положению 2 при действии диметилформамида и хлорокиси фосфора (реакция Вильсмайера) (см. обзор [75]). Реакция протекает с промежуточным образованием иминиевого катиона, который гидролизруется щелочью до 2-формилпиррола [76].



В четырехгорлую колбу емкостью 50 мл, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой и обратным холодильником (прим. 1), помещают 15 г (0,2 моль) абсолютного диметилформамида и медленно прибавляют по каплям при перемешивании и температуре не выше 10° С сначала 5 мл (0,055 моль) свежеперегнанной хлорокиси фосфора, а затем 3,38 г (0,05 моль) свежеперегнанного **пиррола**. Реакционную массу нагревают до 35° С, перемешивают 0,5 ч при данной температуре и выливают на 30 г измельченного льда. Полученный раствор экстрагируют 100 мл эфира, удаляя следы непрореагировавшего пиррола. Водную фазу обрабатывают при охлаждении раствором 10 г (0,25 моль) NaOH в 20 мл воды, оставляют на 20 мин при 15° С, затем подкисляют разбавленным раствором HCl и экстрагируют эфиром (3×75 мл). Остаток после отгонки эфира из экстракта подвергают фракционной перегонке в вакууме (8 мм рт. ст.), собирая три фракции: 1) подвижную жидкость с $T_{\text{кип}}$ 40—91° С (0,87 г), 2) частично кристаллизующую массу с $T_{\text{кип}}$ 91—98° С (1,79 г) и 3) чистый альдегид (2,62 г) с $T_{\text{кип}}$ 98—100° С и $T_{\text{пл}}$ 42—44° С. Вторую фракцию обрабатывают смесью бензола и воды, бензольный слой вновь разгоняют в вакууме, получая еще 1,32 г альдегида с $T_{\text{пл}}$ 41—44° С.

Общий выход 2-формилпиррола 3,94 г (83%) (прим. 2, 3). ИК-спектр (CCl_4): 1655, 1665 (C=O), 3450 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР (ацетон): 7,0 (H-3), 6,3 (H-4), 7,3 м. д. (H-5); $J_{13}=2,47$; $J_{14}=2,26$; $J_{15}=2,45$; $J_{34}=3,73$; $J_{35}=1,36$; $J_{45}=2,68$; $J_{\text{CHO-5}}=1,17$ Гц.

Примечания

1. Холодильник и капельную воронку необходимо снабдить осушительными трубами с CaCl_2 .

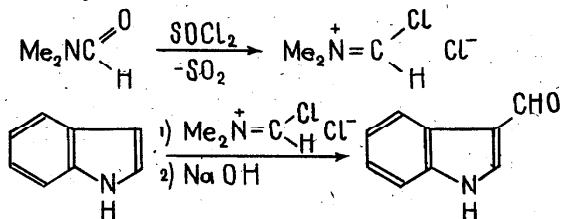
2. 2-Формилпиррол — сильно ассоциированный альдегид. В его ИК-спектре (в растворе CCl_4) полоса свободных групп C=O проявляется при 1665 cm^{-1} , а связанных — вблизи 1655 cm^{-1} .

3. По аналогичной методике формируются другие производные пиррола [77], а также индол [76] и его замещенные [78, 79]. Выходы альдегидов высокие.

3-Формилиндол.

При формилировании гетероциклических соединений замещенными амидами муравьиной кислоты в качестве конденсирующего средства чаще всего применяется хлорокись фосфора, но возможно также использование PCl_5 , POBr_3 , фосгена, тионилхлорида [75]. Ниже приведена методика получения 3-формилиндола с помощью диметилформамида и хлористого тионила, при смешивании эквива-

лентных количеств которых промежуточно образуется хлорметилен-диметилиминий хлорид [80]. Процесс более технологичен, чем при использовании хлорокиси фосфора [76].



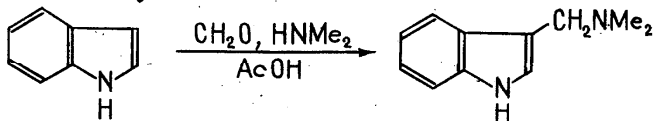
В трехгорлую колбу емкостью 50 мл, снабженную мешалкой, термометром, доходящим до дна колбы, капельной воронкой и холодильником, помещают 3,7 мл (0,051 моль) свежеперегнанного хлористого тионила и при охлаждении льдом и перемешивании медленно, по каплям, прибавляют 4 мл (0,051 моль) абсолютного ДМФА. Через 30 мин образовавшийся сернистый ангидрид удаляют продуванием инертного газа через реакционную смесь. К полученным бесцветным кристаллам добавляют 8 мл ДМФА и постепенно при перемешивании прибавляют раствор 6 г (0,051 моль) индола в 3 мл ДМФА, поддерживая температуру реакционной массы не выше 20° С. После окончания прибавления смесь выдерживают еще 30 мин и выливают на лед, затем нейтрализуют водным раствором 4,2 г едкого натра, нагревают до кипения и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

$T_{\text{пл}}$ 192—193° С. Выход 7,3 г (99%). ИК спектр (CCl_4): 1655 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ПМР ($\text{DMCO-D}_6 + \text{CDCl}_3$): 7,18—7,70 (м., Н-5—7), 8,0 (Н-2), 8,3 (Н-4), 9,82 (CHO), 11,66 м. д. (NH).

3-Диметиламинометилиндо́л (грамин)

Индо́л легко вступает в реакцию аминометилирования по положению 3, образуя диалкиламинометилзамещенные (реакция Манниха). Реакция индола с формальдегидом и диметиламином в уксусной кислоте приводит с высоким выходом к грамину [81]. Обзор по реакции Манниха см. [82].

Охлажденную льдом смесь 0,05 моль 40—50%-ного водного раствора диметилamina и водного раствора формалина, содержащего 0,05 моль формальдегида, приливают к раствору 5,74 г (0,049 моль)

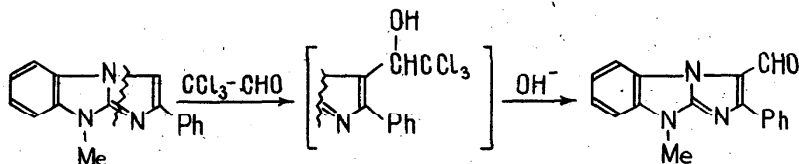


индоля в 7 мл ледяной уксусной кислоты. Образовавшийся прозрачный раствор оставляют на несколько часов при комнатной температуре, затем подщелачивают разбавленным раствором NaOH. Выпавший осадок графина отфильтровывают, промывают водой и сушат в эксикаторе над KOH.

$T_{пл}$ 134° С (из ацетона или гексана). Выход 8,36 г (98%). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 2,14 (CH_3), 3,52 (CH_2), 6,76—7,71 (м., Н-2, 4—7), 10,83 м. д. (шир., NH).

9-Метил-2-фенил-3-формилимидазо[1, 2-а]бензимидазол

Для ряда л-избыточных мостиковых гетеросистем удобным С-формирующим агентом служит хлораль [83]. Так, например, он легко присоединяется к 9-метил-2-фенилимидазо[1, 2-а]бензимидазолу с образованием 3-(2, 2, 2-трихлор-1-гидроксилэтил)замещенного, щелочное омыление которого приводит к 3-формилимидазо[1, 2-а]бензимидазолу. Реакцию удобнее проводить без выделения промежуточно образующегося трихлорметилкарбинола [83, 84].



В круглодонной колбе емкостью 50 мл, снабженной обратным холодильником, осторожно смешивают 2,47 г (0,01 моль) 9-метил-2-фенилимидазо[1, 2-а]бензимидазола и 1,14 мл (1,56 г, 0,01 моль) свежеперегнанного хлораля при комнатной температуре (Охлаждение холодной водой!). По окончании экзотермической реакции смесь нагревают 15 мин при 40—50° С (температура бани), затем добавляют к плаву (примечание) раствор 2 г NaOH в 20—25 мл этанола и кипятят смесь 25—30 мин. Горячий раствор отфильтровывают от NaCl и охлаждают. Выпавший осадок альдегида отделяют и промывают холодной водой.

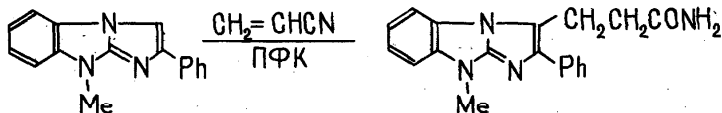
Выход 2,5 г (90%). Белоснежные иглы с $T_{пл}$ 147° С. ИК спектр ($CHCl_3$): 1635 cm^{-1} ($C=O$).

Примечание

Промежуточно образующийся 9-метил-2-фенил-3-(2, 2, 2-трихлор-1-гидроксилэтил)имидазо[1, 2-а]бензимидазол может быть выделен при растирании плава исходных соединений с эфиром или при проведении реакции имидазо[1, 2-а]бензимидазола с хлоралем в $CHCl_3$ или в бензоле. Выходы его составляют 95—100%. $T_{пл}$ 211—212° С (из спирта) [83].

Амид 3-(9-метил-2-фенилимидазо[1, 2-а]-бензимидазолил-3)-пропионовой кислоты

2, 9-Дизамещенные имидазо [1, 2-а] бензимидазолы легко присоединяют по положению 3, характеризующемуся повышенной электронной плотностью, непредельные кислоты и их производные. Лучшие результаты получены при проведении реакции в ПФК. При взаимодействии 9-метил-2-фенилимидазо [1, 2-а] бензимидазола с акрилонитрилом в ПФК протекает не только реакция заместительного присоединения, но и одновременно омыление нитрильной группы до амидной, в результате чего образуется амид имидазо [1, 2-а]-бензимидазолил-3-пропионовой кислоты [85, 86].

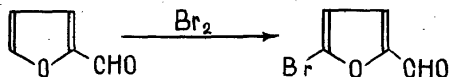


В трехгорлую колбу емкостью 50 мл, снабженную мешалкой, капельной воронкой и воздушным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 2,47 г (0,01 моль) 9-метил-2-фенилимидазо-[1, 2-а]бензимидазола и 35 г ПФК. Смесь нагревают до 110°C (температура бани) и к полученному раствору при энергичном перемешивании прибавляют в течение 30 мин 1,4 мл (0,02 моль) акрилонитрила (Осторожно! Соединение высокотоксично). Затем после нагревания смеси при 110°C в течение 2 ч прибавляют еще такое же количество акрилонитрила и продолжают нагревание еще 3 ч. Смесь охлаждают до 60°C и выливают тонкой струйкой в энергично перемешиваемую холодную воду (100 мл). Образовавшийся раствор отфильтровывают от небольшого количества мути и фильтрат подщелачивают 22%-ным раствором аммиака до pH 8—9. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, а затем эфиром.

Выход амина 3,16 г (99%). После кристаллизации из водного спирта получают белоснежные кристаллы с $T_{\text{пл}} 229\text{—}230^\circ\text{C}$. ИК спектр (ваз. масло): 1500, 1612, 1630 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 3150, 3300 cm^{-1} (NH_2). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,58 (т., CH_2); 3,3 (т., CH_2); 3,6 (с., CH_3); 7,15 м. д. (м., ароматические протоны).

5-Бромфурфурол

5-Бромфурфурол получают бромированием фурфурола бромом в среде дихлорэтана [87].



В литровую круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой (прим. 1), помещают 42 мл (0,5 моль) свежеперегнанного фурфурола, 200 мл сухого дихлорэтана, 0,1 г серы и 0,2 г гидрохинона. Раствор нагревают на водяной бане до кипения и прибавляют в течение 1,5—2 ч раствор 26 мл (0,5 моль) брома (Тяга!) в 150—200 мл дихлорэтана с такой скоростью, чтобы бром успевал прореагировать и его пары не поднимались в холодильник. По окончании бромирования раствор кипятят еще 30 мин, затем порциями добавляют 8 г MgO для разложения побочных продуктов бромирования и оставляют на 15 мин. Осадок отделяют, а раствор разгоняют с водяным паром.

В первую очередь отгоняется дихлорэтан, после чего начинает перегоняться бромфурфурол. Как только в холодильнике появятся первые кристаллы бромфурфурола, холодильник убирают и перегонную колбу непосредственно соединяют с такой же колбой-приемником, охлаждаемой проточной водой. По окончании перегонки бромфурфурол отфильтровывают, 2—3 раза промывают холодной водой и высушивают между листами фильтровальной бумаги. Выход 50—55 г (57—63%). $T_{пл}$ 79—80° С (прим. 2). Для очистки 50 г бромфурфурола растворяют в 125 мл спирта, раствор обесцвечивают кипячением с активированным углем, фильтруют в горячем виде и фильтрат разбавляют равным объемом горячей воды. При охлаждении раствора бромфурфурол выпадает в виде бесцветных блестящих игл, темнеющих при хранении.

$T_{пл}$ 82° С. УФ спектр (метанол), λ_{max} (lg ϵ): 283 нм (4,28). ИК спектр ($CHCl_3$): 1579 (кольцо), 1685 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (ацетон- D_6): 6,75 (H-4); 7,38 (H-3); 9,5 м. д. (CHO); $J_{3,4} = 4,2$ Гц.

Примечания

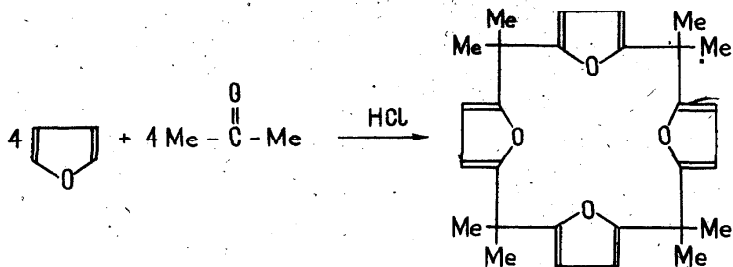
1. Так как в процессе реакции обильно выделяется HBr, хлоркальциевую трубку необходимо соединить со склянкой Тищенко, содержащей воду для его поглощения.

2. 5-Бромфурфурол можно получить также бромированием фурфуролдиацетата бромом в присутствии пиридина (выход 25%) [88] или N-бромсукцинимидом (выход 68%) [89].

1, 1, 6, 6, 11, 11, 16, 16-Октаметил-21, 22, 23, 24-тетраоксакватерен

Фуран взаимодействует с ацетоном в присутствии соляной кислоты с образованием макроциклического соединения, напоминающего своей структурой краун-эфиры [90, 91]. Реакция идет заметно быстрее в присутствии солей лития, например $LiClO_4$. Полагают, что ион лития координируется с атомами кислорода фурановых молекул, содействуя в ходе реакции с ацетоном их сборке (темплатный синтез).

Студентам рекомендуется ставить в одинаковых условиях параллельно два опыта: с солью лития и без нее.



В конической колбе емкостью 100 мл смешивают 15 мл 95%-ного этанола и 8 мл конц. HCl. Раствор охлаждают ледяной баней, затем прибавляют к нему 15 мл (0,2 моль) ацетона и 7 мл (0,1 моль) **фурана**. Колбу закрывают пробкой и оставляют стоять при комнатной температуре не менее 4 дней. Выпавшие зеленовато-желтые кристаллы отсасывают, промывают водой (3×10 мл) и тщательно высушивают. Выход сырого продукта 6—11 г (в зависимости от длительности опыта). Соединение очищают перекристаллизацией из толуола (7,5 мл на 1 г вещества).

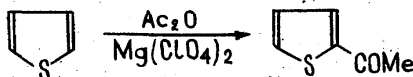
Выход перекристаллизованного вещества: 15% через 4 дня, 20% — через 7 дней, 30% — через 2 недели. Белые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 236—238° С. Спектр ПМР (CDCl_3): 1,49 (с., 24H); 5,90 м. д. (с., 8H).

Примечание

Темплатный синтез проводят аналогично с той разницей, что в реакционную смесь прибавляют 1 г LiClO_4 . По окончании реакции в колбу прибавляют 50 мл воды и 75 мл толуола. Водный слой отделяют. В оставшуюся гетерогенную массу вносят 1 г сульфата магния и нагревают до полного растворения сырого продукта. Смесь фильтруют в горячем виде. По охлаждении из фильтрата выпадают кристаллы продукта реакции. Выход 20% через 4 дня, 40% через две недели.

2-Ацетилтиофен

Обладая значительной реакционной способностью по отношению к электрофильным реагентам [92], тиофен легко ацилируется хлористым ацетилем в присутствии хлорного олова и уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты или ее солей. Наиболее проста и удобна методика с применением магниевой соли хлорной кислоты (ангидрона) [93].



Смесь 42 г (0,5 моль) тиофсна, 61,2 г (57 мл, 0,6 моль) уксусного ангидрида и 2,23 г (0,01 моль) ангидрона нагревают на кипящей водяной бане 25—30 мин. Цвет раствора при этом изменяется от фиолетового до зеленого. Реакционную смесь охлаждают и выливают в 300 мл холодной воды. Масло, выделившееся после разложения непрореагировавшего уксусного ангидрида, отделяют, а водный слой дважды экстрагируют бензолом порциями по 75 мл. Бензольный экстракт объединяют с маслом, промывают раствором гидрокарбоната натрия, водой и сушат безводным Na_2SO_4 . Бензольный раствор сливают с осушителя в перегонную колбу, растворитель отгоняют, а оставшийся 2-ацетилтиофен перегоняют, собирая фракцию с $T_{\text{кип}}$ 209—213° С.

Выход кетона составляет 57—60 г (90—95%) (прим. 1—3). n_D^{20} 1,5654, d 1,168. УФ спектр (изооктан), λ_{max} ($\lg \epsilon$): 250 (4,0), 280 нм (3,57). ИК спектр (тонкий слой): 1667 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ПМР (CCl_4): 2,41 (CH_3); 7,56 (H-3); 6,99 (H-4); 7,51 м. д. (H-5).

Примечания

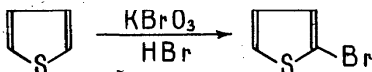
1. Тиофен ацилируется в аналогичных условиях пропионовым [94, 95], масляным, изомасляным, изовалериановым [95] и бензойным ангидридами [96].

2. При ацилировании тиофена хлорангидридами алифатических кислот в присутствии ангидрона выходы тиенил-2-кетонов составляют 55—65% [97], а в присутствии SnCl_4 — 79—83% [21, с. 76].

3. Фуран и его производные также ацилируются в α -положение ангидридами кислот в присутствии хлорной кислоты или ангидрона [93, 95]. Наилучшие результаты в случае 2-ацетилфурана получены при действии на фуран уксусного ангидрида в среде уксусной кислоты в присутствии BF_3 [98]. Выход кетона в этом случае составляет 75—92%.

2-Бромтиофен

Тиофен очень легко бромруется бромом [99—102; 51, с. 130], диоксандибромидом [103] и N-бромсукцинимидом [104, 105] в различных условиях. Чаще всего при этом образуются смеси моно- и дибромтиофенов, что затрудняет выделение чистого 2-бромтиофена. Приведенная ниже методика бромирования тиофена бромид-броматной смесью в эфире лишена этого недостатка [106].



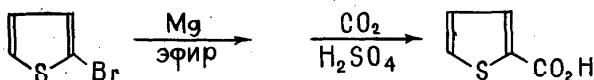
В трехгорлую колбу емкостью 2 л, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой (Не допускать герметичности!), помещают раствор 33,6 г (0,4 моль) свежеперегнанного тиофена в 200 мл эфира, охлаждают его до 5° С (водяная баня со льдом) и порциями прибавляют 200 мл 40%-ной бромистоводородной кислоты, не допуская повышения температуры выше 10—12° С. Затем при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру не

выше 10° С, в течение 1,5 ч прибавляют по каплям раствор 22,3 г (0,13 моль) KBrO₃ в 400 мл воды, после чего выдерживают реакционную смесь 2 ч при 20° С. Органический слой отделяют, водный экстрагируют 50 мл эфира. Объединенные органический слой и эфирный экстракт промывают 10%-ным раствором NaOH до прекращения окрашивания щелочного раствора, затем водой, сушат безводным MgSO₄, эфир отгоняют, а остаток перегоняют, собирая фракцию с T_{кип} 145—156° С.

После повторной перегонки получают 37,75 г (60,4%) 2-бромтиофена в виде бесцветной жидкости с T_{кип} 150—153° С, n_D²⁰ 1,5860, d 1,684. УФ спектр (изооктан), λ_{max} (lg ε): 235 нм (3,8). ИК спектр (тонкий слой): 819, 841, 973, 1044, 1221 см⁻¹. Спектр ПМР (циклогексан): 6,7 (H-4); 6,9 (H-3); 7,0 м. д. (H-5).

2-Тиофенкарбоновая кислота

2-Тиофенкарбоновая кислота образуется в результате карбонизации реактива Гриньяра, полученного действием магния на 2-бромтиофен [99, с. 282].



Реакцию проводят в трехгорлой колбе емкостью 250 мл, снабженной водяным холодильником, мешалкой и капельной воронкой. К 3,0 г (0,125 моль) магниевых стружек прибавляют 5 мл сухого эфира и 1 мл эфирного раствора брома для активации магния. Через 4—5 мин в колбу вносят 5 мл заранее приготовленного раствора 9,7 мл (0,1 моль) **2-бромтиофена** в 70 мл сухого эфира. Если реакция не начинается сразу, о чем судят по отсутствию разогревания и помутнения реакционной массы, колбу подогревают на теплой водяной бане. После начала реакции при перемешивании прибавляют по каплям оставшийся раствор 2-бромтиофена (прим. 1) и после окончания самопроизвольного кипения реакционной смеси ее нагревают на водяной бане 30—40 мин. По охлаждении эфирный раствор реактива Гриньяра декантируют с непрореагировавшего магния и выливают на твердую углекислоту (прим. 2). После испарения сухого льда к реакционной массе при перемешивании и охлаждении медленно приливают 25 мл 5% пой H₂SO₄. Эфирный слой отделяют, высушивают сульфатом натрия, растворитель отгоняют и твердый остаток перекристаллизовывают из воды.

Получают 11,8 г (92%) 2-тиофенкарбоновой кислоты в виде бесцветных кристаллов с T_{пл} 124—127° С (прим. 3). Спектр ПМР (ацетон-D₆): 7,15 (II-4); 7,78 (II-5); 7,80 м. д. (II-3).

Примечания

1. 2-Бромтиофен прибавляют с такой скоростью, чтобы поддерживать умеренное кипение реакционной смеси.
2. Желателен большой избыток углекислоты, передозировка ее на выходе продукта не сказывается.
3. 2-Тиофенкарбоновая кислота может быть получена также путем окисления 2-ацетилтиофена гипобромитом натрия [33, с. 36].

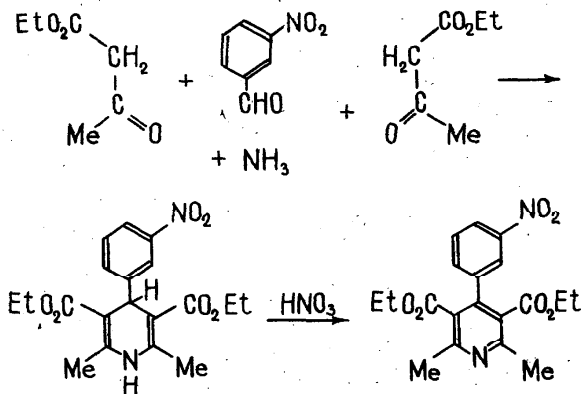
Глава 2. π-ДЕФИЦИТНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

2.1. Методы синтеза

2, 6-Диметил-3, 5-диэтоксикарбонил-4-(*m*-нитрофенил)-пиридин

В лабораторных условиях пиридины с одинаковыми заместителями в положениях 2,6 и 3,5 удобно получать по методу Ганча [107]. В соответствии с этим методом сначала путем взаимодействия β-кетозэфира с альдегидом и аммиаком синтезируют замещенный 1,4-дигидропиридин. На второй стадии дигидропиридин окисляют до соответствующего пиридина. В приведенном ниже примере [12, с. 68] в качестве окислителя на второй стадии используется азотная кислота. Обзоры по методам синтеза и химии дигидропиридинов см. [108—110].

*2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(*m*-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин.* Смесь 15,1 г (0,1 моль) *m*-нитробензальдегида, 28,6 г



(28 мл, 0,22 моль) ацетоуксусного эфира, 8 мл (0,11 моль) конц. раствора аммиака и 60 мл этанола кипятят с обратным холодильником 3 ч, после чего прибавляют 40 мл теплой воды. Когда смесь охладится до комнатной температуры, выпавшие желтые призмы дигидропиридина отфильтровывают, промывают 60%-ным водным этанолом (10 мл).

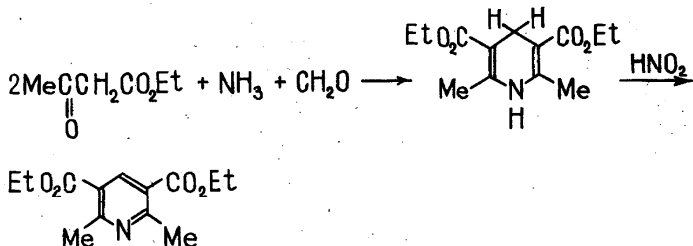
$T_{пл}$ 165—167° С. Выход 16—18 г (43—48%). Продукт реакции достаточно чист для использования его в следующей стадии.

2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(*m*-нитрофенил)пиридин. В коническую колбу объемом 250 мл вносят 10 г 3,5-диэтоксикарбонил-2,6-диметил-4-(*m*-нитрофенил)-1,4-дигидропиридина и 150 мл 4 н. азотной кислоты. Смесь нагревают 1 ч на кипящей водяной бане, охлаждают, прибавляют 30%-ный водный раствор NaOH до слабощелочной реакции. Выпавшее масло экстрагируют серным эфиром (3×50 мл), объединенные эфирные вытяжки сушат сульфатом магния и после удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Продукт реакции получается в виде почти бесцветного масла с $T_{кип}$ 187—188°С (1,5 мм рт. ст.), которое при охлаждении легко затвердевает.

$T_{пл}$ 60—62° С. Выход 7,5—8,5 г (75—85%).

2, 6-Диметил-3, 5-диэтоксикарбонилпиридин

Приведенная ниже методика представляет собой существенно модифицированный вариант синтеза Ганча. В ней вместо аммиака используется ацетат аммония, а вместо формальдегида — уротропин. Окисление 1, 4-дигидропиридина на второй стадии ведут азотистой кислотой [111].



2, 6-Диметил-3, 5-диэтоксикарбонил-1, 4-дигидропиридин. Раствор 260,3 г (2,00 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 25 г (0,18 моль) гексаметилентетрамина (уротропина) (прим. 1) и 61,7 г ацетата аммония в 800 мл этанола нагревают в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси отфильтровывают выпавшие желтые кристаллы, промывают их на фильтре 100 мл холодного

этанол и высушивают на воздухе при комнатной температуре или в вакуум-сушильном шкафу при 80°C. Сырой продукт (около 215 г) перекристаллизовывают из этанола из расчета 10 мл на 1 г и сушат при комнатной температуре, избегая яркого освещения (прим. 2).

Получается 194 г (77%) желтого с зеленоватым оттенком кристаллического вещества с $T_{пл}$ 180—183°C (прим. 3, 4). ИК спектр (KBr): 1659, 1695 (C=O), 3130, 3364 $см^{-1}$ (NH).

2, 6-Диметил-3, 5-диэтоксикарбонилпиридин. В стакан емкостью 0,8 л вносят 152 г (0,6 моль) 2, 6-диметил-3, 5-диэтоксикарбонил-1, 4-дигидропиридина и 200 мл горячей уксусной кислоты. К полученной смеси при перемешивании в течение 10 мин прибавляют по частям 69 г (1,0 моль) нитрита натрия. Реакцию считают завершенной, когда проба раствора, нанесенная на бумагу, перестает давать в УФ свете флуоресценцию, характерную для исходного 1, 4-дигидропиридина. После этого реакционную массу охлаждают, нейтрализуют 22%-ным водным аммиаком, выпавший осадок отфильтровывают, хорошо промывают водой. Для очистки продукт растворяют в 500 мл 10%-ной соляной кислоты и осветляют, нагревая раствор с активированным углем (4—5 мин). Отфильтрованный и охлажденный раствор нейтрализуют водным аммиаком, осадок отделяют, тщательно промывают на фильтре водой и высушивают при температуре не выше 50° С. Полученный продукт перекристаллизовывают из смеси этанола с водой (5:4) из расчета 8 мл на 1 г и сушат при 45—50° С.

Получается около 80 г (53%) бесцветного кристаллического вещества с $T_{пл}$ 73—74° С. ИК спектр (KBr): 1726 $см^{-1}$ (C=O).

Примечания

1. Увеличение количества уротропина позволяет сократить время реакции до 5 мин.

2. При освещении 1, 4-дигидропиридина наблюдается резкое усиление его окисления кислородом воздуха. Это следует учитывать как при синтезе, так и при хранении продукта.

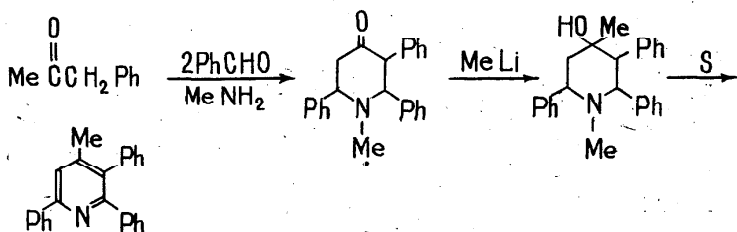
3. Вещество практически не имеет резко выраженной температуры плавления. Из-за наличия следов окисленной формы оно плавится в интервале 3—5° С.

4. При замене ацетоуксусного эфира другими β-дикарбонильными соединениями этот метод можно использовать для синтеза ряда других 2, 6-диметил-3, 5-ди(карбонилзамещенных)-1, 4-дигидропиридинов [111].

4-Метил-2,3,6-трифенилпиридин

Конденсация метилбензилкетона с бензальдегидом и метиламином ведет к образованию 1-метил-2,3,6-трифенилпиперидона-4. Последний при действии метиллития превращается в 1, 4-диметил-2, 3, 6-трифенилпиперидол-4. Нагревание γ-пиперида с серой сопровождается его деметилированием, дегидратацией и дегидрированием, в результате чего образуется 4-метил-2, 3, 6-трифенилпиридин [112]. Метод имеет общее значение для получения различных

пиридинов, так как в достаточно широких пределах можно варьировать структуру всех исходных веществ: кетона, альдегида алкамина или (на второй стадии) структуру металлорганического соединения.



1-Метил-2,3,6-трифенилпиперидон-4. В коническую литровую колбу помещают 100 мл ледяной уксусной кислоты и пропускают в нее газообразный метиламин, пока привес не составит 52 г (1,68 моль). Затем в колбу вносят 96,2 г (0,72 моль) метилбензилкетона, 160 г (1,5 моль) бензальдегида и 180 мл этанола. После этого колбу закрывают и смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 15 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 80 мл этанола и высушивают на воздухе.

Получают 80 г (33%) пиперидона в виде бесцветных кристаллов с $T_{пл}$ 162—163° С (прим. 1). ИК спектр (KBr): 1720 $см^{-1}$ ($C=O$).

1,4-Диметил-2,3,6-трифенилпиперидол-4. В трехгорлой литровой колбе, снабженной обратным холодильником и мешалкой, по стандартной методике [100] готовят метиллитий из 12,9 г (0,09 моль) йодистого метила и 7,25 г (0,18 моль) мелко нарезанного лития в 350 мл абсолютного эфира. К полученному раствору метиллития добавляют при перемешивании в течение 10 мин раствор 20,5 г (0,06 моль) 1-метил-2,3,6-трифенилпиперидона-4 в 250 мл сухого бензола. Сразу после этого убирают мешалку и капельную воронку (отверстия колбы закрывают пробками), обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют весь эфир. Оставшийся в колбе бензольный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. По охлаждении прибавляют 200 мл насыщенного раствора NH_4Cl , бензольный слой отделяют и высушивают сульфатом магния. Остаток (21,6 г) после отгонки бензола очищают от смол на короткой колонке с окисью алюминия (элюент — хлороформ).

Выделяют 11,2 г (52%) пиперидола в виде бесцветных кристаллов с $T_{пл}$ 126—127° С (из гексана). ИК спектр (KBr): 3530 $см^{-1}$ (ОН).

4-Метил-2,3,6-трифенилпиридин. Тщательно растертую смесь 6,2 г (0,017 моль) 1,4-диметил-2,3,6-трифенилпиперидола-4 и

3,7 г (0,116 моль) кристаллической серы выдерживают в термостойкой пробирке при 200°С-1 ч (прим. 2). По охлаждении плавают тщательно измельчают и продукт реакции экстрагируют 100 мл эфира (прим. 3). После отгонки эфира остаток очищают на небольшой колонке с окисью алюминия, используя в качестве элюента смесь петролейного и серного эфиров (4:1).

Выделяют 4,1 г (73%) 4-метил-2, 3, 6-трифенилпиридина в виде прозрачных призматических кристаллов с $T_{пл}$ 115—115,5°С (из смеси петролейного и серного эфиров).

Примечания

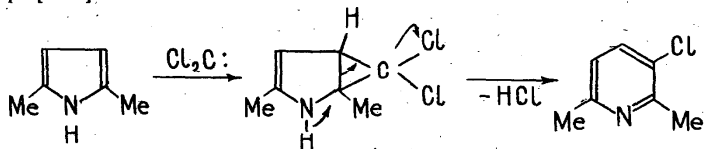
1. Выход пиперидона можно увеличить, пропустив через маточный раствор, оставшийся после его отделения, дополнительное количество газообразного метиламина.

2. Плав не всегда легко извлечь из пробирки, поэтому иногда ее приходится разбивать.

3. При экстрагировании продукта реакции эфиром удобно использовать аппарат Сокслета.

2, 6-Диметил-3-хлорпиридин

2, 5-Диметилпиррол реагирует с дихлоркарбеном с расширением цикла и образованием 3-хлор-2, 6-диметилпиридина [12, с. 67]. Полагают, что реакция протекает через нестойкий продукт присоединения карбена к связи 2—3 пиррольного кольца. Дихлоркарбен в приведенном ниже примере генерируют путем термоллиза трихлорацетата натрия. О реакциях карбенов с гетероциклами см. обзор [113].



Трихлорацетат натрия. В круглодонной колбе емкостью 250 мл готовят раствор 32,8 г (0,2 моль) трихлоруксусной кислоты в 30 мл сухого метанола, охлаждают до 0—5°С и быстро прибавляют к нему охлажденный до такой же температуры раствор 4,6 г (0,2 моль) натрия в 80 мл сухого метанола. Образовавшийся раствор выпаривают досуха в ротационном испарителе при температуре не выше 40°С. В остатке получается трихлорацетат натрия в виде белых чешуек. Соединение необходимо вводить в следующую стадию в совершенно сухом виде.

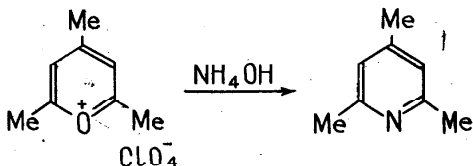
2, 6-Диметил-3-хлорпиридин. Колбу с полученным в предыдущем опыте трихлорацетатом натрия (около 38 г) снабжают двурогой насадкой, к одному концу которой присоединяют обратный водяной холодильник, а к другому — трубку для подвода газа. В колбу

приливают 9,5 г (0,1 моль) 2, 5-диметилпиррола и 100 мл сухого 1, 2-диметоксиэтана. Смесь кипятят, пропуская ток сухого азота, в течение 24 ч. По охлаждении отфильтровывают неорганический осадок, из фильтрата полностью отгоняют растворитель и остаток растворяют в 120 мл охлажденной до 5° С 2 н. соляной кислоты. Полученный раствор тщательно экстрагируют эфиром (6×25 мл) для удаления непрореагировавшего 2, 5-диметилпиррола. Солянокислый раствор подщелачивают 4 н. раствором NaOH (около 15 мл), смесь фильтруют (если появился какой-либо осадок) и фильтрат экстрагируют эфиром (3×40 мл). Объединенные эфирные вытяжки сушат сульфатом магния, эфир отгоняют и продукт реакции перегоняют в вакууме.

2, 6-Диметил-3-хлорпиридин — бесцветная жидкость с $T_{\text{кип}}$ 65—69° С (11 мм рт. ст.). Выход 6—9 г (42—64%).

2, 4, 6-Триметилпиридин (коллиндин)

При действии водного аммиака на перхлорат 2, 4, 6-триметилпирилия с выходом, близким к количественному, образуется коллиндин [114]. Имеется ряд обзоров по синтезу пиридиновых оснований из пирилевых солей [115—118]. О механизме этой реакции см. [119].

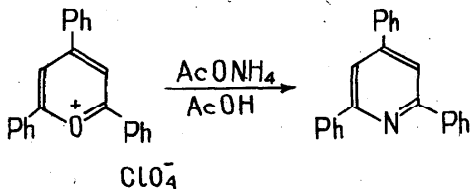


В конической колбе емкостью 100 мл при охлаждении обрабатывают 5,6 г (0,025 моль) 2, 4, 6-триметилпирилий перхлората 25 мл 25%-ного водного аммиака. После растворения пирилевой соли выделившийся коллиндин экстрагируют эфиром (2×20 мл), экстракт высушивают твердым КОН. После отгонки эфира продукт перегоняют при атмосферном давлении, собирая фракцию с $T_{\text{кип}}$ 170—172° С.

Коллиндин представляет собой бесцветную жидкость. n_D^{20} 1,4979, d 0,917. Выход 2,9 г (96%). Пикрат — желтые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 153° С.

2, 4, 6-Трифенилпиридин

Обработка перхлората 2, 4, 6-трифенилпирилия водным аммиаком в ацетоне или ацетатом аммония в уксусной кислоте ведет к 2, 4, 6-трифенилпиридину [120] (обзорную литературу см. в предыдущей описи).

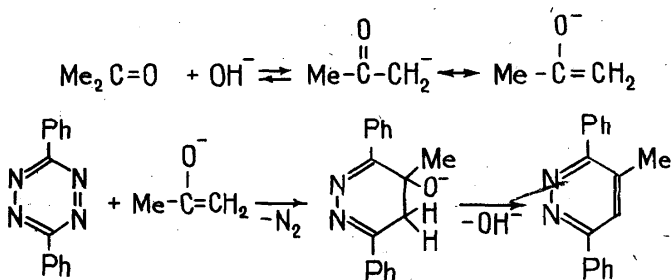


В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, кипятят смесь 4 г (0,01 моль) **2, 4, 6-трифенилпирилий перхлората**, 7—8 г ацетата аммония и 30 мл ледяной уксусной кислоты в течение 30 мин. По охлаждении смесь выливают в 150 мл воды, выпавший при стоянии **2, 4, 6-трифенилпиридин** через некоторое время отфильтровывают, несколько раз промывают водой и высушивают на воздухе или в вакуум-эксикаторе.

Белые кристаллы с $T_{\text{пл}} 138^\circ \text{C}$ (из спирта). Выход 2,7 г (90%).

3, 6-Дифенил-4-метилпиридазин

3, 6-Дифенил-4-метилпиридазин может легко быть получен с помощью реакции Карбони — Линдсея (см. обзор [121]). В качестве исходного вещества используют **3, 6-дифенил-1, 2, 4, 5-тетразин**, на который действуют ацетоном в щелочной среде. Образующийся при этом в небольшой равновесной концентрации енолят-анион ацетона можно представить как олефин с активированной двойной связью. Он присоединяется к положениям 3 и 6 тетразина, играющего в данном случае роль диена. Процесс сопровождается элиминированием молекулы азота и самопроизвольной ароматизацией промежуточно образующегося дигидропроизводного пиридазина [122].



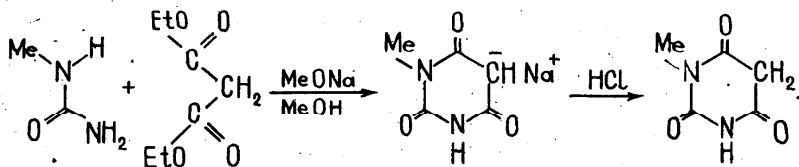
В круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую 2,34 г (0,01 моль) **3, 6-дифенил-1, 2, 4, 5-тетразина**, 1,5 мл (0,02 моль) ацетона и 40 мл свободного от перекисей тетрагидрофурана, при перемешивании в один прием приливают раствор 0,3 г (0,005 моль) едкого кали в 10 мл метанола. Происходит бурная реакция с выделением азота и исчезновением красной окраски тетразина. Раство-

ритель отгоняют под уменьшенным давлением, остаток обрабатывают 100 мл воды, фильтруют и сушат сначала на воздухе, затем в вакуум-эксикаторе над щелочью.

Выход 1,7 г (69%). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 132—134° С (из спирта или 50%-ного водного спирта).

N-Метилбарбитуровая кислота

Общий метод получения пиримидинов заключается в конденсации мочевины или ее производных с β -дикарбонильными соединениями [123]. В приведенном ниже примере N-метилбарбитуровая кислота образуется при нагревании N-метилмочевины с малоновым эфиром в присутствии метилата натрия. При рассмотрении механизма реакции следует обратить внимание на то, что NH-кислотность метилмочевины ($pK_a \sim 13$) соизмерима с CH-кислотностью малонowego эфира ($pK_a \sim 13,3$). Поэтому при прибавлении метилмочевины к натриймалоновому эфиру между ними сначала должно протекать кислотно-основное взаимодействие с образованием равновесных количеств натрийметилмочевины и малонowego эфира. Последующее нуклеофильное присоединение N-аниона метилмочевины к $C=O$ -группам малонowego эфира приводит к замыканию пиримидинового цикла.



В трехгорлую литровую колбу, снабженную обратным водяным холодильником, мешалкой и капельной воронкой, вносят 400 мл абсолютного метанола (Сильный яд! Тяга!), затем при перемешивании прибавляют небольшими кусочками 28 г (1,2 моль) натрия. На растворение всего натрия уходит около 2 ч, причем последние порции растворяются медленно и смесь можно слегка подогреть и добавить немного метанола (25—30 мл). К раствору метилата натрия приливают в течение 20 мин 160 мл (1,05 моль) малонowego эфира, после чего смесь кипятят 20 мин; образовавшийся натриймалоновый эфир при этом обычно выпадает в осадок. К полученной белой суспензии или раствору (если натриймалоновый эфир не выпал) прибавляют по каплям раствор 74 г (1 моль) N-метилмочевины (прим. 1) в 150 мл абсолютного метанола. Смесь кипятят при перемешивании 9 ч, нагревая колбу на закрытой плитке или колбонагревателе (прим. 2).

По охлаждении осадок натриевой соли N-метилбарбитуровой кислоты отфильтровывают, промывают 50 мл абсолютного метанола

и небольшим количеством сухого диэтилового эфира. Затем соль переносят в стакан, смачивают водой (100 мл) и подкисляют конц. HCl до pH 1 (смесь очень густая, поэтому для нейтрализации требуется некоторое время; после прибавления каждой порции HCl смесь размешивают палочкой). На подкисление расходуется около 110 мл конц. соляной кислоты. Образовавшуюся N-метилбарбитуровую кислоту охлаждают на ледяной бане, фильтруют, промывают на фильтре ледяной водой (30 мл) и холодным этанолом (60 мл). Кислоту высушивают на воздухе в течение суток.

Выход 120 г (84%), $T_{пл}$ 126—131° С. Технический продукт обычно содержит заметное количество хлористого натрия, который отделяется при перекристаллизации из этанола. На перекристаллизацию 120 г N-метилбарбитуровой кислоты расходуется 1,08 л этанола (хлорид натрия при этом не растворяется, и его удаляют).

Получается 85 г (60%) N-метилбарбитуровой кислоты в виде беслх кристаллов. $T_{пл}$ 132—133° С (прим. 3). ИК спектр (ваз. масло): 1710 (C=O), 3100, 3200 $см^{-1}$ (NH). Спектр. ПМР (DMSO-D₆): 2,95 (с., CH₃), 3,92 м. д. (с., CH₂).

Примечания

1. При использовании технической метилмочевины следует иметь в виду, что она может содержать заметное количество влаги и симм-диметилмочевины. Такой препарат целесообразно вначале перекристаллизовать из изопропанола. С этой целью 200 г N-метилмочевины растворяют в 150 мл кипящего изопропанола, фильтруют, охлаждают. Выпавшие кристаллы отделяют, тщательно отжимая на фильтре, сушат 12 ч на воздухе, затем в вакуум-эксикаторе над хлористым кальцием. После такой очистки N-метилмочевина может содержать еще до 5% симм-диметилмочевины, которая, однако, не мешает получению N-метилбарбитуровой кислоты.

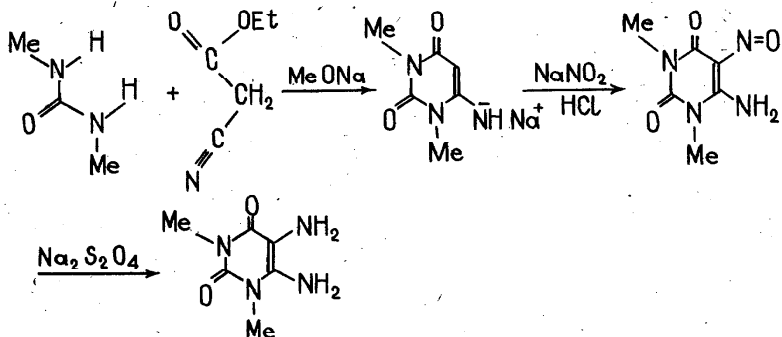
2. Хотя реакция проводится в метаноле, температура кипения которого 65° С, процесс идет с достаточной скоростью лишь при сильном внешнем нагревателе. Это объясняется гетерогенностью реакционной массы и протеканием реакции на поверхности осадка, представляющего собой смесь натриевых солей метилмочевины, малонового эфира и первичного продукта их взаимодействия.

3. Описано получение N-метилбарбитуровой кислоты путем взаимодействия метилмочевины и малоновой кислоты в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида [124]. Эта методика, однако, трудно воспроизводится.

4. Приведенная методика может быть использована для получения барбитуровой кислоты и других N-алкилбарбитуровых кислот.

1, 3-Диметил-5, 6-диаминоурацил

N, N'-Диметилмочевина взаимодействует с цианоуксусным эфиром в присутствии метилата натрия с образованием 1, 3-диметил-6-аминоурацила, который в приведенном ниже примере выделяется в виде натриевой соли. Аминоурацил очень легко нитрозируется азотистой кислотой по положению 5. Восстановление 1, 3-диметил-5-нитрозо-6-аминоурацила дитионитом натрия приводит к образованию 1, 3-диметил-5, 6-диаминоурацила, который является ключевым полупродуктом в синтезе многих пуринов (например, теофиллина) по Траубе [125].



1,3-Диметил-6-аминоурацил (натриевая соль): В трехгорлой колбе объемом 150 мл, снабженной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, готовят раствор 2,5 г (0,11 моль) натрия в 30 мл абсолютного метанола. К полученному метилату натрия приливают 11,7 мл (0,11 моль) свежеперегнанного цианокусусного эфира и затем по каплям в течение 10 мин раствор 8,8 г (0,1 моль) N, N'-диметилмочевины в 17 мл метанола. Смесь кипятят при перемешивании 5 ч (прим. 1). Образовавшийся осадок при охлаждении отфильтровывают, промывают 10 мл холодного метанола и эфиром.

Выход натриевой соли 1,3-диметил-6-аминоурацила, представляющей собой мелкокристаллический порошок песочного цвета, составляет 8—9 г (45—51%). Соль без последующей очистки можно ввести в следующую стадию (прим. 2).

1,3-Диметил-5-нитрозо-6-аминоурацил [126]. К перемешиваемой суспензии 3,54 г (0,02 моль) натриевой соли 1,3-диметил-6-аминоурацила в 20 мл воды прибавляют 1,4 г (0,02 моль) нитрита натрия и затем по каплям в течение 30 мин 12,2 мл (0,04 моль) 12%-ной соляной кислоты. Смесь быстро окрашивается в пурпурно-красный цвет. После прибавления всей соляной кислоты ее перемешивают 15 мин при 60—70° С, осадок продукта реакции отфильтровывают, хорошо промывают водой и высушивают при 100° С. Выход количественный.

1,3-Диметил-5-нитрозо-6-аминоурацил — высокоплавкие малиновые кристаллы, очень трудно растворимые в обычных органических растворителях, растворимые в щелочи и аммиаке с образованием оранжевого раствора. Соединение без дополнительной очистки может быть подвергнуто восстановлению.

1,3-Диметил-5,6-диаминоурацил [126]. Суспензию 1,84 г (0,01 моль) 1,3-диметил-5-нитрозо-6-аминоурацила в 36 мл 12%-ного аммиака нагревают при перемешивании до 50° С. Осадок почти

полностью растворяется. К образовавшемуся оранжевому раствору небольшими порциями присыпают дитионит натрия, следя за тем, чтобы в результате самопроизвольного разогревания и вспенивания не произошло выброса смеси. Признаком протекания реакции служит постепенное изменение окраски смеси до желтовато-зеленоватой. Всего на восстановление требуется около 3,5—4 г (0,02—0,023 моль) дитионита натрия. После прибавления всего количества $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ раствор перемешивают 30 мин, давая ему охладиться до комнатной температуры. Затем его ставят на несколько часов в холодильник. Выпавшие кристаллы диамина отфильтровывают, промывают 4 мл ледяной воды и высушивают в вакуум-эксикаторе над щелочью (прим. 3).

Выход 1,1 г (65%). Полученный продукт достаточно чист для большинства синтетических целей. При необходимости его перекристаллизуют из спирта. 1, 3-Диметил-5, 6-диаминоурацил — кристаллы телесного цвета с $T_{\text{пл}}$ 209—210° С. умеренно растворимые в воде и спирте, плохо растворимые в хлороформе.

Примечания

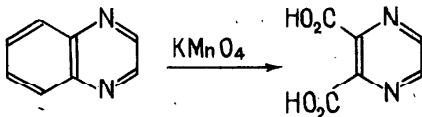
1. В качестве нагревателя следует использовать колбонагреватель или плитку с закрытой спиралью, так как реакция в значительной мере протекает в гетерогенной фазе.

2. 1, 3-Диметил-6-аминоурацил можно также получить нагреванием симм-диметилмочевины с цианоуксусной кислотой в присутствии уксусного ангидрида [127], что позволяет добиться более высокого выхода.

3. Не рекомендуется сушить вещество в сушильном шкафу, так как при этом оно частично разлагается.

Пиразин-2, 3-дикарбоновая кислота

При окислении хиноксалина перманганатом калия деструкции подвергается бензольное, а не гетероциклическое кольцо, что ведет к образованию пиразин-2, 3-дикарбоновой кислоты [12, с. 108]. Обзоры по химии пиразина см. [59, 128, 129].



В трехгорлой круглодонной литровой колбе, снабженной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, суспендируют 7,25 г (0,056 моль) хиноксалина в 200 мл воды. Суспензию нагревают до 90° С и при хорошем перемешивании прикапывают теплый раствор 52,5 г (0,33 моль) перманганата калия в 450 мл воды. Скорость добавления перманганата регулируют таким образом, чтобы смесь все время кипела. После прибавления окислителя, на что требуется около 45 мин, смесь перемешивают еще 15 мин,

затем слегка охлаждают и фильтруют через воронку Бюхнера. Двухвалентный марганец на фильтре тщательно промывают горячей водой (100 мл), объединенные водные фильтраты упаривают до объема ~150 мл (прим. 1). Раствор осторожно подкисляют (прим. 2) конц. HCl (~27,5 мл) и упаривают досуха. Остаток растирают и оставляют на ночь сушиться на воздухе.

Для отделения неорганических примесей полученный продукт кипятят 15 мин в колбе с обратным холодильником со 100 мл ацетона и 8 мл воды. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, осадок на фильтре промывают ацетоном (25 мл). Объединенные фильтраты досуха выпаривают, получая сырой продукт в виде коричневой массы.

Пиразин-2,3-дикарбоновую кислоту очищают перекристаллизацией из воды (1,5 мл на 1 г технического продукта) с применением активированного угля. Получают светло-коричневые кристаллы, которые сушат несколько часов при 110° С.

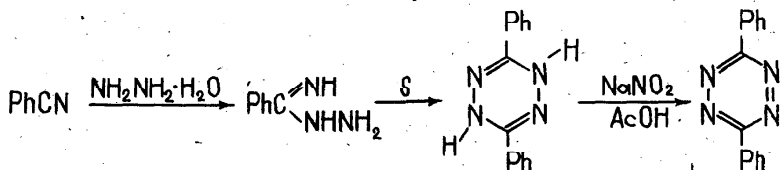
Выход 5,8—6,3 г (62—67%). $T_{пл}$ 183—185° С (разл.) (прим. 3).

Примечания

1. При выпаривании фильтрата удобно пользоваться ротационным испарителем.
2. При подкислении выделяется много углекислого газа и происходит значительное вспенивание.
3. В работе [130] с помощью такого же метода получены 5-замещенные и 5,6-дизамещенные пиразин-2,3-дикарбоновые кислоты. В той же статье описано их декарбоксилирование до соответствующих производных пиразина.

3, 6-Дифенил-1, 2, 4, 5-тетразин

Наиболее простым способом синтеза 3,6-дизамещенных 1,2,4,5-тетразина является взаимодействие гидразина с нитрилами. Непосредственный продукт этой реакции, протекающей через стадию образования амидразонов, — 3,6-дизамещенный 1,4-дигидротетразин (превращению амидразонов в дигидротетразины способствует сера). При окислении 1,4-дигидротетразинов с помощью таких окислителей, как нитрит натрия в уксусной кислоте, хлорное железо или пероксид водорода, образуется соответствующий тетразин (см. обзор [125, с. 88]).



3,6-Дифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин [131]. В круглодонную колбу емкостью 200 мл помещают 26 мл (около 0,25 моль) бензонитрила, 33 мл гидразин-гидрата, 5 г серы и 30 мл этанола.

Колбу соединяют с обратным холодильником, верхний конец которого связан резиновой трубкой со склянкой Тищенко, заполненной концентрированным раствором KMnO_4 для улавливания сероводорода (прим. 1). Колбу нагревают на водяной бане до начала кипения смеси, после чего баню убирают, так как реакция идет самопроизвольно. После окончания бурной реакции (прим. 2) смесь нагревают на водяной бане еще 1—1,5 ч, при этом реакционная масса затвердевает и превращается в желтый кристаллический «пирог». Ее охлаждают, фильтруют (прим. 3), осадок на фильтре промывают разбавленным (1:1) этиловым спиртом.

Выход 21 г (71%). $T_{\text{пл}}$ 192—194° С. При необходимости продукт можно перекристаллизовать из хлороформа (прим. 4).

3, 6-Дифенил-1, 2, 4, 5-тетразин. В химическом стакане тщательно суспендируют 11,8 г (0,05 моль) 3, 6-дифенил-1, 4-дигидро-1, 2, 4, 5-тетразина в 40 мл уксусной кислоты. При перемешивании стеклянной палочкой небольшими порциями присыпают тонко измельченный нитрит натрия (6—7 г) до тех пор, пока желтый осадок исходного соединения не перейдет полностью в фиолетово-красный 3, 6-дифенил-1, 2, 4, 5-тетразин. Реакционную массу обрабатывают 40 мл воды, фильтруют, промывают водой и сушат на воздухе. Продукт хорошо кристаллизуется из хлороформа, этилацетата, этанола, бензола или диметилформамида.

Выход 10,5 г (90%). $T_{\text{пл}}$ 190—192° С.

Примечания

1. В ходе реакции образуется большое количество сероводорода, поэтому синтез необходимо проводить под тягой. Перманганат калия быстро отрабатывается, и его надо регулярно обновлять. Вместо раствора KMnO_4 можно использовать в качестве поглотителя раствор щелочи.

2. Вследствие бурного протекания реакции при использовании больших, чем указано в методике, загрузок необходимо соблюдать осторожность и держать наготове баню с ледяной водой для охлаждения реакционной колбы.

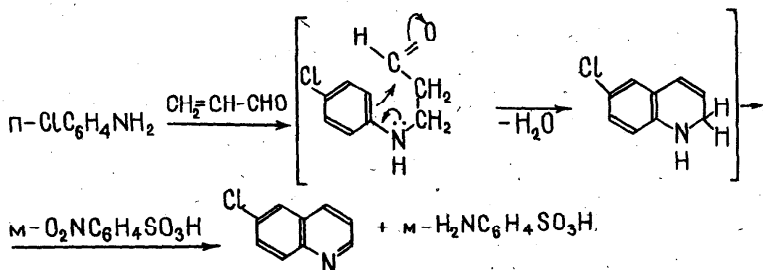
3. Образовавшийся кристаллический «пирог» трудно измельчается и переносится на фильтр. Для того чтобы облегчить эту операцию, реакцию можно проводить в толстостенной термостойкой пробирке диаметром 50 мм, соединенной с холодильником. Можно использовать и большее (в 3—4 раза) количество спирта, но это сопряжено с определенными потерями продукта реакции.

4. 3, 6-Дифенил-1, 4-дигидро-1, 2, 4, 5-тетразин склонен при длительном нагревании, особенно в присутствии кислот, изомеризоваться в 3, 5-дифенил-4-амино-1, 2, 4-триазол. Полученный продукт обычно достаточно чист, и его можно ввести в следующую стадию без перекристаллизации.

6-Хлорхинолин

6-Хлорхинолин получают по методу Скраупа, заключающемуся в нагревании ароматического амина, имеющего по крайней мере одно свободное орто-положение, с глицерином, концентрированной серной кислотой и окислителем. В качестве последнего обычно используется нитробензол. В данном примере вместо нитробензола

применяют *м*-нитробензолсульфокислоту [12, с. 82], преимущество которой состоит в том, что продукт ее превращения — *м*-аминобензолсульфокислота — в щелочной среде образует соль и легко отделяется от 6-хлорхинолина при его перегонке с паром. Применение сульфата закисного железа и борной кислоты предотвращает слишком бурное течение реакции, чреватое выбросом реакционной смеси. В синтезе Скраупа серная кислота дегидратирует глицерин до акролеина, который реагирует с ариламином с образованием соответствующего дигидрохинолина. Окисление последнего нитросоединением до хинолина завершает процесс. Более подробно о реакции Скраупа см. [2, 132, 133].



м-Нитробензолсульфокислота (натриевая соль) [134]. В трехгорлую колбу емкостью 100—150 мл, снабженную мешалкой, воздушным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, вносят 35 г 25%-ного олеума и затем при перемешивании в течение 10 мин — 12,3 г нитробензола (наблюдается разогревание). Смесь перемешивают при 105—110° С до полного исчезновения нитробензола. На это требуется около 1,5 ч; признаком окончания реакции служит отсутствие помутнения и запаха нитробензола при разбавлении капли реакционной смеси водой. По охлаждении смесь тонкой струйкой выливают в стакан, содержащий 20 мл воды и 30 г льда.

К образовавшемуся раствору небольшими порциями в течение 2—3 ч добавляют 20 г NaCl. При этом постепенно кристаллизуется натриевая соль *м*-нитробензолсульфокислоты. Смесь перемешивают еще 2—3 ч и оставляют на ночь. Выделившуюся соль отсасывают на воронке Бюхнера, тщательно отжимают стеклянной пробкой. Пастообразный продукт растворяют в воде при нагревании (7,5 г пасты в 17,5 мл воды). Раствор подщелачивают содой (проба по лакмусу), кипятят с 1—2 г активированного угля и сразу же фильтруют. Выпавшие при охлаждении из маточника кристаллы натриевой соли сульфокислоты отсасывают, промывают небольшим количеством ледяной воды, отжимают и сушат при 50° С.

Выход 13—15 г (60—70%). Из маточника, добавляя к нему 3 г NaCl на каждые 10 мл раствора, можно выделить еще некоторое количество продукта.

6-Хлорхиолин. В круглодонную колбу емкостью 350—500 мл, снабженную обратным холодильником, последовательно вносят 2,8 г (0,01 моль) тонкоизмельченного $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 18,7 г (0,2 моль) глицерина (прим. 1), 7,6 г (0,06 моль) *п*-хлоранилина, 3,1 г (0,05 моль) борной кислоты, 5,8 г (0,025 моль) натриевой соли *м*-нитробензолсульфокислоты. Затем приливают 11 мл конц. H_2SO_4 и тщательно перемешивают содержимое колбы (прим. 2). После этого осторожно нагревают колбу на масляной бане, повышая температуру последней до 140° С. При первых заметных признаках вскипания колбу поднимают над баней. Реакция продолжается за счет самонагревания (прим. 3). После того как кипение прекратится, смесь нагревают еще 2 ч при 130° С.

По охлаждению реакционную массу переливают в круглодонную литровую колбу, содержащую 300 мл ледяной воды, подщелачивают 30%-ным раствором NaOH до сильнощелочной реакции и отгоняют 6-хлорхиолин с водяным паром. Продукт экстрагируют хлороформом (2×50 мл), вытяжку сушат сульфатом магния, растворитель упаривают и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 132—137° С (10 мм рт. ст.). 6-Хлорхиолин перегоняется в виде бесцветного сильно преломляющего свет масла, кристаллизующегося при стоянии.

• Чуть желтоватые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 40—41° С. Выход 7—7,5 г (72—77%).

Примечания

1. Глицерин не должен содержать более 0,5% воды (d_{126}), иначе выход продукта реакции снижается. Из технического глицерина удаляют воду, нагревая его в фарфоровой чашке до 180° С, а затем охлаждают в эксикаторе или закрытой колбе.

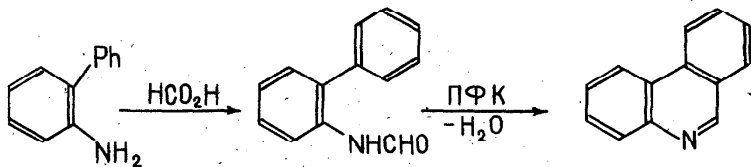
2. При перемешивании колбу берут рукой за горло, ослабляя зажимы и вращая ее рукой до тех пор, пока сульфат *п*-хлоранилина не растворится, а сульфат закисного железа не распределится равномерно по всему объему.

3. Кипение не должно быть бурным. Чтобы его уменьшить, колбу слегка покачивают и охлаждают ее поверхность мокрым полотенцем.

Фенантридин

***о*-Ациламинобифенилы при нагревании с полифосфорной кислотой** циклизуются в соответствующие производные фенантридина [135]. При введении в эту реакцию *о*-формамидобифенила образуется фенантридин. Химия фенантридина освещена в обзорах [133, 136].

***о*-Формамидобифенил.** Раствор 2 г (12 ммоль) *о*-аминобифенила [137] в 15 мл 98%-ной муравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником 1 ч. По охлаждении смесь выливают в холодную



воду (50 мл) и перемешивают до тех пор, пока продукт реакции не затвердеет. Затем, его отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат на воздухе или в вакуум-эксикаторе над поташом. При необходимости соединение перекристаллизовывают из водного этанола (5 мл на 1 г).

Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 74—75° С. Выход 1,9—2,1 г (82—90%).

Фенантридин. Смесь 1,8 г (9 ммоль) *o*-формадибифенила и 25 г **полифосфорной кислоты** перемешивают 1 ч при 155° С (примечание), после чего охлаждают до 80° С и выливают в холодную воду (100 мл). Образовавшийся раствор подщелачивают 22%-ным водным аммиаком, охлаждают и продукт реакции отфильтровывают, промывая его на фильтре холодной водой. Фенантридин сушат сначала на воздухе, затем в вакуум-эксикаторе над поташом. Соединение может быть очищено перекристаллизацией из петролейного эфира ($T_{кип}$ 80—100° С) (8 мл на 1 г).

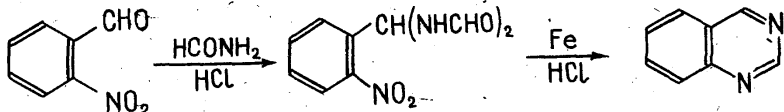
Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 102—103° С. Выход 1,4—1,5 г (86—92%).

Примечание

Синтез можно проводить в широкогорлой толстостенной пробирке или колбе, снабженной мешалкой.

Хиназолин

Хиназолин может быть получен в две стадии исходя из *o*-нитробензальдегида. Вначале конденсацией *o*-нитробензальдегида с формамидом в присутствии хлористого водорода синтезируют α , α -диформамидо-*o*-нитротолуол. На второй стадии нитродиамида восстанавливают железом в солянокислой среде; образующийся при этом *in situ* амин циклизуется по одной из формамидных групп с элиминированием второй формамидной группы, в результате чего получается хиназолин [12, с. 112]. Химии хиназолина посвящены обзоры [59, 138, 139].



α , α -Диформамидо-*o*-нитротолуол. Смесь 10 г (0,066 моль) *o*-нитробензальдегида и 20 г (0,44 моль) формамида нагревают на водя-

ной бане в круглодонной колбе емкостью 100 мл, снабженной внутренним термометром. Когда температура смеси достигает 80° С, раствор насыщают хлористым водородом (примечание) в течение 20 мин. Образовавшуюся бледно-желтую полукристаллическую массу оставляют на ночь при комнатной температуре, после чего растирают с 30 мл этанола до образования тонкоизмельченного осадка, который отфильтровывают и промывают 50%-ным водным этанолом (2×60 мл). Полученный в виде бледно-желтых кристаллов α , α -диформамидо-*o*-нитротолуол может быть без очистки введен в следующую стадию.

$T_{пл}$ 170—172° С (разл.). Выход 9—9,6 г (61—65%).

Хиназолин. К хорошо перемешиваемой суспензии 5 г (0,09 моль) восстановленного порошка железа в 100 мл воды, помещенной в коническую колбу емкостью 250 мл, последовательно прибавляют 1 мл конц. HCl и 4 г (0,018 моль) α , α -диформамидо-*o*-нитротолуола (прибавление последнего ведут порциями в течение 5 мин). После этого смесь перемешивают на кипящей водяной бане 3 ч. По охлаждении избыток железа отфильтровывают, к фильтрату прибавляют избыток твердого карбоната натрия. Смесь переносят в делительную воронку и экстрагируют эфиром (2×30 мл). Объединенные эфирные вытяжки сушат сульфатом магния. После удаления эфира получается продукт в виде желтого масла, затвердевающего при охлаждении. Хиназолин может быть, хотя и с трудом, перекристаллизован из легкокипящего петролейного эфира (20 мл на 1 г вещества).

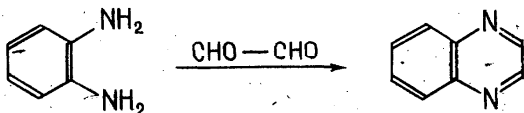
Бледно-желтые призмы с $T_{пл}$ 41—42° С. Выход 1,5—1,8 г (64—77%). Спектр ПМР (сухой ДМСО): 7,88 (м., Н-6); 8,14 (м., Н-7,8); 8,26 (м., Н-5); 9,41 (с., Н-2); 9,47 м. д. (с., Н-4); $J_{56} = 8,4$; $J_{57} = 2,0$; $J_{58} = 0,2$; $J_{67} = 6,9$; $J_{68} = 1,6$; $J_{78} = 8,6$ Гц.

Примечание

Газообразный хлористый водород удобно получать, прикапывая конц. H₂SO₄ к хлориду аммония, помещенному в колбу Вюрца.

Хиноксалин

Ароматические *орто*-диамины реагируют с α -дикарбонильными соединениями с образованием хиноксалинов (прим. 1). Характерным примером может служить синтез самого хиноксалина из *o*-фенилендиамина и аддукта глиоксала с гидросульфитом натрия (прим. 2) [12, с. 115]. Обзоры по химии хиноксалина см. [59, 140].

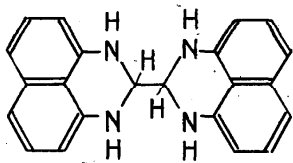


Для получения аддукта глиоксаля с гидросульфитом натрия 18 мл (0,1 моль) 30%-ного водного глиоксаля прибавляют к раствору 20,9 г (0,2 моль) метабисульфита натрия в 100 мл воды. Смесь нагревают до 70° С, после чего ее приливают к раствору 10,8 г (0,1 моль) о-фенилендиамина в 150 мл горячей воды, выдерживают 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и подщелачивают раствором карбоната натрия (45 г в 100 мл воды). Продукт реакции экстрагируют эфиром (3×50 мл). Объединенные эфирные вытяжки сушат сульфатом магния и после отгонки эфира остаток (он иногда закристаллизовывается) перегоняют в вакууме. Хиноксалингонится в виде почти бесцветной жидкости с $T_{\text{кип}}$ 109—111° С (12 мм рт. ст.), которая затвердевает при охлаждении с образованием напоминающих лед кристаллов.

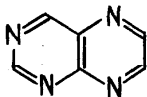
$T_{\text{пл}}$ 29—30° С. Выход 9,6—10,4 г (74—80%). Спектр ПМР (CCl_4): 7,68 (м., Н-6,7); 8,07 (м., Н-5,8); 8,74 м. д. (с., Н-2,3).

Примечания

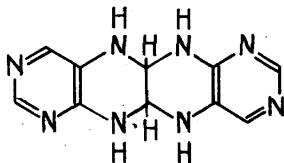
1. Есть еще два типа продуктов, которые глиоксаль может образовывать с диаминами. Так, в случае 1,8-диаминонафталина получается 2,3,2',3'-тетрагидро-2,2'-диперимидин (I) [141]. 4,5-Диаминопиримидин может образовывать с глиоксалем в зависимости от условий как птеридин (II), так и 5,5а,6,11,11а,12а-гексагидро-1,3,5,6,7,9,11,12-октаазанафтацен (III) [142, 143].



I

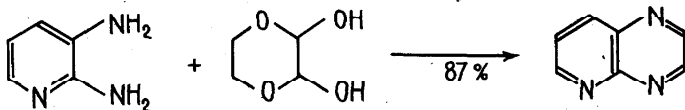


II



III

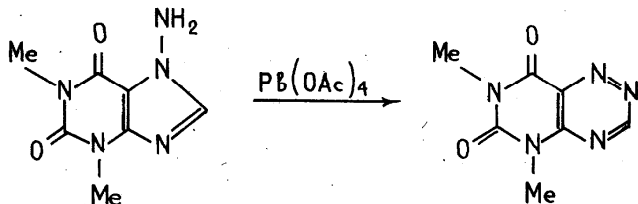
2. В качестве стабильного заменителя безводного глиоксаля предложен 2,3-дигидрокси-1,4-диоксан [144]. Его реакция с ароматическими орто-диаминами протекает при комнатной температуре в спирте и приводит к соответствующему хиноксалину (выход 87%), например:



5Н, 6Н, 7Н, 8Н-5,7-Диметилпиримидо[4,5-е][1,2,4] триазин-6,8-дион (изофервенулин)

При окислении 7-аминотеофиллина тетраацетатом свинца происходит расширение имидазольного цикла до 1,2,4-триазинового [145], и образуется соединение, являющееся структурным изомером

антибиотика фервенулина [146]. Полагают, [147], что в подобных реакциях в качестве высокоактивного интермедиата участвует N-нитрен. Благодаря своей электрофильности нитреновый азот внутри-молекулярно атакует атом С-8, что в конечном итоге ведет к расширению кольца.



К перемешиваемой при комнатной температуре суспензии 0,98 г (5 ммоль) **7-аминотеофиллина** в 60 мл сухого хлористого метилена прибавляют в течение 5 мин 3,32 г (7,5 ммоль) тетраацетата свинца. 7-Аминотеофиллин полностью растворяется, образуя бледно-желтый раствор. Смесь перемешивают еще 10—15 мин, после чего прибавляют 15 мл этиленгликоля для разрушения непрореагировавшего тетраацетата свинца. Еще через 10 мин приливают 200 мл воды, водный слой отделяют и экстрагируют метиленхлоридом (2 × 30 мл). Все метиленхлоридные растворы объединяют и сушат безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получают 0,87 г (90%) желтых кристаллов изофервенулина. Сырой продукт содержит небольшую примесь, проявляющуюся на старте тонкослойной хроматограммы (силикагель — этилацетат). Для ее отделения вещество растворяют в минимальном количестве этилацетата и пропускают через небольшую колонку с силикагелем, элюируя этилацетатом. Получают 0,72 г (75%) хроматографически чистого продукта в виде бледно-желтых кристаллов.

$T_{пл}$ 212°С (из изобутанола). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 3,58 (с., CH_3-7); 3,70 (с., CH_3-5); 9,54 м. д. (с., Н-3).

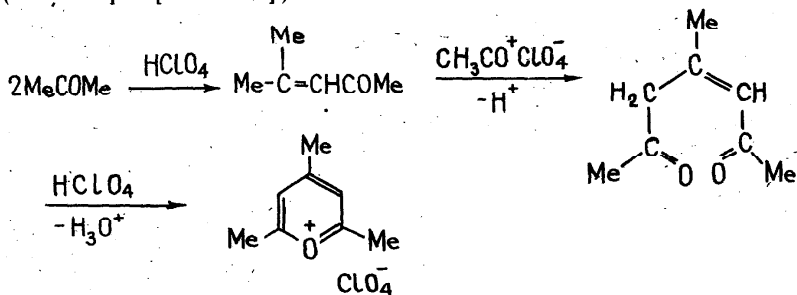
Примечание

Изофервенулин был получен с выходом 47% при окислении 7-аминотеофиллина тетраацетатом свинца в бензоле [148]. В работе [149] описан многостадийный синтез изофервенулина исходя из 1,3-диметил-6-гидразиноурацила.

2, 4, 6-Триметилпирилий перхлорат

Наиболее простой метод препаративного получения 2, 4, 6-триметилпирилий перхлората состоит в обработке ацетона уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты [114]. Возможный механизм этой реакции состоит в образовании из двух молекул ацетона окиси мезитила, которая подвергается ацетилированию по одной из геминальных метильных групп с последующей циклиза-

цией промежуточно образующегося 1,5-дикетона в соль пирилия (см. обзоры [115—118]).



В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой (не допускать герметичности!) помещают 57 мл (0,56 моль) свежеперегнанного уксусного ангидрида, к которому при энергичном перемешивании и охлаждении ледяной баней до 4—5° С осторожно по каплям, не допуская перегрева, прибавляют 8,7 мл (0,1 моль) 70%-ной хлорной кислоты (прим. 1). Охлаждающую баню убирают, смесь выдерживают 15 мин при комнатной температуре и к полученному прозрачному раствору ацетилперхлората при перемешивании приливают 14,7 мл (0,2 моль) ацетона. Происходит самопроизвольное разогревание реакционной массы до 40—50° С, раствор начинает постепенно темнеть и через 1 ч становится коричневым, а через 2—3 ч наблюдается обильная кристаллизация мелких желтовато-коричневых кристаллов. Смесь помещают в холодильник на 15—20 ч, после чего осадок пирилевой соли отфильтровывают, промывают эфиром до получения прозрачного фильтрата и высушивают. Выход 6—9 г (27—41%). Соль кристаллизуют с применением активированного угля из небольшого количества воды, в которую добавляют 1—2 капли HClO₄.

Бесцветные кристаллы с T_{пл} 244—245° С (разл.). Спектр ПМР (SO₂): 2,90 (с., CH₃-2,6), 2,74 (с., CH₃-4), 7,77 м. д. (H-3,5) (прим. 2, 3).

Примечания

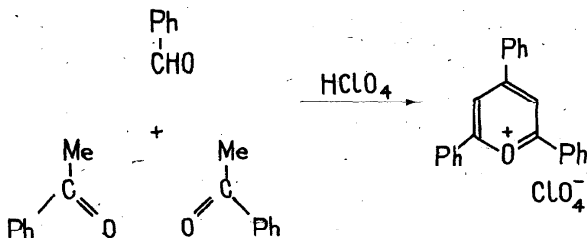
1. Для получения 70%-ной HClO₄ товарную кислоту упаривают в фарфоровой чашке на песчаной бане до появления плотных белых паров над поверхностью кислоты. Концентрацию контролируют измерением плотности, которая должна быть равна 1,67. Хлорная кислота такой концентрации и ее соли взрывоопасны, поэтому при работе с ними следует соблюдать тщательные меры предосторожности: работать под тягой, лицо защищать маской из акрилатного стекла.

2. 2,4,6-Триметилпирилий перхлорат образуется также при обработке ацетилперхлоратом окиси мезитила (выход 46%) [150, 151], 4-метилпентен-4-она-2 (выход 87%) [151], диацетонового и трет-бутилового спиртов (выход 55—75%) [151—154].

3, 2, 4, 6-Триметилпирилий перхлорат и другие соли пирилия широко используются в синтезе других гетероциклических соединений, что отражено в обзорах [9, 115—118, 155; 156].

2, 4, 6-Трифенилпирилий перхлорат

Перхлорат 2, 4, 6-трифенилпирилия получают конденсацией 2 моль ацетофенона с 1 моль бензальдегида в присутствии хлорной кислоты [120].



В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 4,7 мл (0,04 моль) ацетофенона, 2,1 мл (0,02 моль) бензальдегида, 5—6 мл толуола (прим. 1) и 2 мл (0,02 моль) 70%-ной HClO_4 (см. прим. 1 к предыдущему синтезу). Смесь кипятят 3 ч, после чего охлаждают и разбавляют 150 мл эфира. Выпавший желтый осадок пирилиевой соли через 2—3 ч отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают сначала на воздухе, затем в вакуум-эксихаторе.

Выход 4 г (49%). $T_{\text{пл}}$ 275—276° С. (из хлороформа или ледяной уксусной кислоты) (прим. 2, 3).

Примечания

1. Исходные реагенты перед реакцией желательно перегнать, так как в противном случае отмечается снижение выхода. При проведении конденсации в среде ледяной уксусной кислоты выход перхлората 2, 4, 6-трифенилпирилия падает до 24—25%.

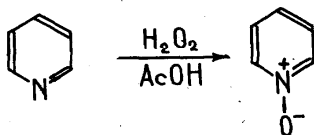
2. Если ввести в реакцию в аналогичных условиях замещенные ацетофеноны или бензальдегиды, то можно получить 2, 4, 6-триарилпирилиевые соли, содержащие различные заместители в фенильных кольцах [120, 157].

3. Перхлорат 2, 4, 6-трифенилпирилия может быть также получен с выходом 75% при нагревании 1, 3, 5-трифенилпентадиона-1, 5 с халконом и хлорной кислотой [158]. В отсутствие халкона выход пирилиевой соли понижается до 54%. При циклизации этого же 1, 5-дикетона в уксусном ангидриде в присутствии HClO_4 выход соли также составляет 50% [159].

2.2. Реакции по гетероатомам

N-Оксид пиридина

Пиридин, как и другие азины, окисляется надкислотами с образованием N-оксида. Эту реакцию, имеющую чрезвычайно важное синтетическое значение, можно формально представить как донорно-акцепторное взаимодействие атомарного кислорода, который предоставляет надкислота, с неподеленной электронной парой гетероатома. В препаративном отношении реакцию удобно проводить не с самой надкислотой, а с пероксидом водорода в уксусной кислоте [160]. В этом случае надкислота получается непосредственно в реакционной смеси. Возможно применение и других надкислот (см. монографию [161]).



В двугорлую колбу емкостью 0,5 л, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 40,2 мл (0,5 моль) свежеперегнанного пиридина и 300 мл ледяной уксусной кислоты. К содержимому колбы при перемешивании постепенно прибавляют 120 мл (1,08 моль) 28%-ного пергидроля (примечание). Реакционную смесь нагревают на водяной бане, поддерживая температуру в колбе в пределах 70—80° С. Через 3 ч в колбу вносят еще 70 мл (0,62 моль) пергидроля и смесь нагревают при указанной температуре еще 9 ч. Затем реакционную массу концентрируют в вакууме водоструйного насоса до объема 100 мл, к остатку прибавляют 100 мл воды и вновь упаривают до объема 100 мл. К оставшейся жидкости добавляют до сильнощелочной реакции безводный карбонат натрия. Для извлечения продукта реакции приливают 250 мл хлороформа, фильтруют, осадок на фильтре промывают 50 мл хлороформа. Фильтрат высушивают безводным сульфатом натрия, хлороформ отгоняют и остаток перегоняют в вакууме (примечание). N-оксид пиридина перегоняется при 138—140° С (15 мм рт. ст.) в виде бесцветной жидкости, которая быстро закристаллизовывается.

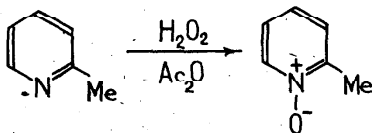
$T_{пл}$ 66—68° С. Выход 46 г (96,6%). Спектр ПМР (ацетон): 7,32 (м., Н-4); 7,40 (м., Н-3,5); 8,19 м. д. (м., Н-2,6). $J_{23}=6,47$; $J_{24}=1,12$; $J_{25}=0,63$; $J_{26}=1,88$; $J_{34}=7,65$; $J_{35}=2,13$ Гц.

Примечание

Можно применять и более концентрированные растворы пергидроля. Важно лишь, чтобы общее количество прибавленного пергидроля не превышало 1,7 моль. При работе с пергидролем следует соблюдать осторожность: синтез необходимо проводить под тягой, а лицо (особенно при перегонке в вакууме) защищать маской из оргстекла. Если N-оксид пиридина недостаточно хорошо отмыт от надкислоты или пероксида водорода, то при перегонке возможен взрыв. Поэтому перед перегонкой в вакууме следует с помощью йодкрахмальной бумаги убедиться в отсутствии в сыром N-оксиде перекисей.

N-оксид 2-метилпиридина

N-оксид 2-метилпиридина образуется при окислении 2-метилпиридина пероксидом водорода в среде уксусного ангидрида [162].



В четырехгорлую полулитровую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, последовательно вносят 98,5 мл (1,0 моль) свежеперегнанного 2-метилпиридина и 121 мл (1,08 моль) 28%-ного пергидроля. При этом температура смеси поднимается до 40° С. Затем при энергичном перемешивании прикапывают 102 мл (1,08 моль) уксусного ангидрида, следя за тем, чтобы температура реакционной массы, разогревающейся за счет тепла, которое выделяется при реакции, удерживалась в интервале 70—75° С. По окончании прибавления ацетангидрида содержимое колбы нагревают в течение 1 ч на кипящей водяной бане, после чего прибавляют по каплям 4 мл 40%-ного формалина (прим. 1) и продолжают нагревание еще 1 ч. Полученный раствор упаривают на кипящей водяной бане при пониженном давлении (20—60 мм рт. ст.). Остаток перегоняют в вакууме (см. примечание к предыдущему синтезу). Вначале постепенно отгоняется уксусная кислота, которую отдает при нагревании ацетат N-оксида 2-метилпиридина (прим. 2), затем перегоняется N-оксид 2-метилпиридина в виде бесцветной жидкости с $T_{\text{кип}}$ 120—125° С (14 мм рт. ст.) (прим. 3).

Выход 87—98 г (80—90%). Спектр ПМР (CCl_4): 2,38 (с., CH_3); 7,22 (м., H-3—5); 8,20 м. д. (м., H-6).

Примечания

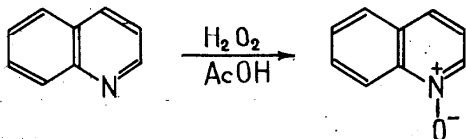
1. Формальдегид прибавляют для разрушения избытка пероксида водорода, не вступившего в реакцию.

2. Для удаления уксусной кислоты между перегонной установкой и вакуумным насосом следует поместить ловушку с хорошим охлаждением, например, смесь ацетона с твердой углекислотой.

3. По данным [163], N-оксид 2-метилпиридина имеет $T_{\text{кип}}$ 123—124° С (15 мм рт. ст.).

N-оксид хинолина

N-оксид хинолина получают окислением хинолина пероксидом водорода в среде уксусной кислоты [164] (ср. с синтезом N-оксида пиридина).



В трехгорлую полулитровую колбу, снабженную обратным холодильником, мешалкой и термометром, последовательно вносят 38,8 г (35,5 мл, 0,3 моль) свежеперегнанного хинолина, 93 мл ледяной уксусной кислоты и 30 мл (0,27 моль) 28%-ного пергидроля. Реакционную массу при перемешивании нагревают на водяной бане 3 ч, поддерживая температуру в колбе в пределах 67—70° С (прим. 1). Затем добавляют еще 27 мл (0,24 моль) пергидроля и реакционную массу концентрируют в вакууме (15—25 мм рт. ст.), отгоняя 140—150 мл жидкости (прим. 2). Остаток в колбе подщелачивают до pH 8—9 теплым насыщенным раствором Na_2CO_3 (50—60 мл), после чего встряхивают со 100 мл хлороформа и оставляют на ночь. Выпавший осадок неорганических солей отфильтровывают (прим. 3), промывают на фильтре хлороформом (50 мл), хлороформный слой отделяют, водный — экстрагируют 100 мл хлороформа. Из объединенных хлороформных вытяжек отгоняют растворитель. Закристаллизовавшийся остаток (прим. 4) очищают перекристаллизацией из воды (50—60 мл).

Получается 44—46 г (81—85%) дигидрата N-оксида хинолина в виде бесцветных кристаллов с $T_{\text{пл}}$ 59—60°С (прим. 5).

Примечания

1. Если температура в колбе будет достигать 80—82° С, на нейтрализацию после отгонки уксусной кислоты потребуются больше раствора карбоната натрия (80—90 мл), осадок неорганических солей увеличится, а выход N-оксида хинолина снизится до 55%.

2. При упаривании смесь нагревают на водяной бане. Все операции нагревания и концентрирования в этом синтезе должны производиться с тщательным соблюдением правил техники безопасности (см. примечание к синтезу N-оксида пиридина).

3. Смесь целесообразно оставить на 10—12 ч, так как за это время полностью выпадают в осадок неорганические соли, которые необходимо отфильтровать до разделения слоев.

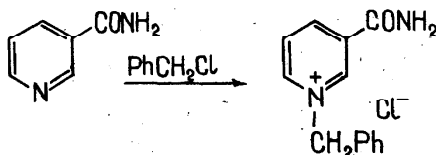
4. Сырой продукт можно подвергнуть вакуумной перегонке. При этом получается безводный N-оксид хинолина с $T_{\text{кип}}$ 160—162° С (1 мм рт. ст.). Перед пере-

гонкой необходимо убедиться с помощью йодкрахмальной пробы в отсутствии перекисей. Желательно, чтобы остаточное давление при перегонке не превышало 1 мм рт. ст.; при более высоком давлении происходит значительное осмоление и выход продукта снижается.

5. N-оксид хинолина может быть получен также окислением хинолина перекисью бензоила в бензоле [165], пероксидом водорода в присутствии фталевого ангидрида [166].

1-Бензил-3-карбамоилпиридиний хлорид

Никотинамид взаимодействует с хлористым бензилом в абсолютном спирте, образуя с хорошим выходом 1-бензил-3-карбамоилпиридиний хлорид [167]. Эта четвертичная соль часто используется для получения 1-бензил-1, 4-дигидроникотинамида — химической модели кофермента НАД-Н. О кватернизации азотистых гетероциклов см. обзоры [168, 169].



В колбе объемом 50 мл растворяют 1,22 г (0,01 моль) никотинамида в 20 мл абсолютного этанола, после чего вносят в нее 2,5 мл (0,022 моль) свежеперегнанного хлористого бензила. Колбу закрывают пробкой и оставляют стоять при комнатной температуре 1—2 дня. Затем смесь кипятят 2 ч с обратным холодильником. По охлаждению до 0—5° С выпадает обильный осадок четвертичной соли, который отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного спирта, эфиром.

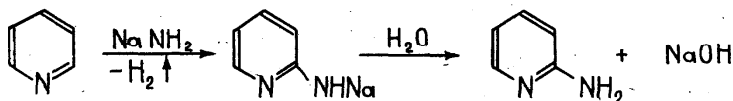
Выход 1,75 г (71%). Белоснежные пластинки с $T_{\text{пл}}$ 236—237° С (из спирта). Расход спирта на перекристаллизацию 1 г соли — 16 мл.

2.3. Реакции нуклеофильного замещения

2-Аминопиридин

2-Аминопиридин получают с помощью открытой Чичибабиным и Зейде [170] реакции аминирования пиридина амидом натрия (см. обзоры [55, 171]).

В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную мешалкой,



обратным воздушным холодильником и капельной воронкой, помещают 50 мл абсолютного ксилола, 15,8 г (0,2 моль) пиридина, высушенного над сплавленным КОН и перегнанного с кусочком металлического натрия, и 16 г (0,41 моль) тонко измельченного под слоем ксилола амида натрия (прим. 1). Верхний конец трубки обратного холодильника закрывают пробкой с изогнутой под острым углом стеклянной трубкой, к которой через резиновый шланг присоединена склянка Тищенко с небольшим количеством ксилола (счетчик пузырьков газа).

Реакционную смесь нагревают на масляной бане при 125—145°C, регулируя нагревание так, чтобы равномерное и непрерывное выделение пузырьков водорода происходило при возможно более низкой температуре (прим. 2). После прекращения выделения водорода (через 7—8 ч) смесь охлаждают и осторожно по каплям при перемешивании прибавляют из капельной воронки 30 мл 10%-ного раствора Na_2CO_3 для разложения натриевого производного 2-аминопиридина и не вошедшего в реакцию амида натрия, а затем еще некоторое количество соды для разделения жидкости на два прозрачных слоя. Водный слой насыщают твердым NaOH , переливают содержимое колбы в делительную воронку и отделяют кислотный слой. Из водного раствора 2-аминопиридин экстрагируют ксилолом (3×30 мл). Соединенные ксилольные слои высушивают сплавленным КОН, ксилол отгоняют и 2-аминопиридин перегоняют в вакууме, применяя короткий воздушный холодильник. Собирают фракцию с $T_{\text{кип}}$ 117—120°C (36 мм рт. ст.) или 94—97°C (13 мм рт. ст.).

Выход около 11 г (58%). Для окончательной очистки перегнаный 2-аминопиридин можно перекристаллизовать из гептана или петролейного эфира. 2-Аминопиридин — бесцветные листочки с $T_{\text{пл}}$ 57°C. Хранить вещество желательно в темной хорошо закрытой склянке в инертной атмосфере, так как иначе оно постепенно темнеет. ИК спектр (CCl_4): 3411, 3509 см^{-1} (NH_2). Спектр ПМР (CCl_4): 6,35 (H-3); 6,47 (H-5); 7,26 (H-4), 7,94 м. д. (H-6). $J_{34} = -8,37$; $J_{45} = 7,17$; $J_{56} = 5,05$ Гц.

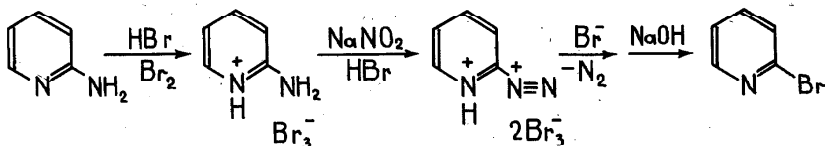
Примечания

1. Амид натрия — в высшей степени реакционноспособное вещество. С водой он реагирует со взрывом. Поэтому при работе с ним необходимо строго соблюдать правила техники безопасности. Вести работу с малыми количествами амида (несколько граммов) следует в защитных очках, а при больших загрузках все операции производить за предохранительным щитом в очках или в маске из акрилатного стекла. Неправильно или слишком долго хранившийся амид натрия становится взрывоопасным вследствие образования неустойчивых продуктов окисления; последние окрашивают его в желтый или коричневый цвет. При появлении такой окраски продукт надо немедленно уничтожить: залить вещество большим количеством толуола или керосина и медленно при перемешивании прибавить 90%-ный спирт. Удобная методика получения амида натрия приведена в книге [55].

2. При более высокой температуре образуется 2,6-диаминопиридин, методика синтеза которого описана в книге [55].

2-Бромпиридин

Трудность диазотирования 2-аминопиридина и высокая реакционная способность соли пиридил-2-дiazония не препятствуют ее использованию для получения 2-галогенпиридинов. Чтобы свести к минимуму конкурирующую реакцию гидролиза катиона пиридил-2-дiazония, получение 2-галогенпиридинов ведут в сильноокислой среде в присутствии большого избытка галогенид-ионов [172]. Кроме того, при получении 2-бромпиридина результаты существенно улучшаются, если диазотирование 2-аминопиридина проводить в присутствии избытка брома [173]. Диазотированию гетероароматических аминов посвящен обзор [174].



В трехгорлую полулитровую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром, помещают 79 мл (0,7 моль) 48%-ной бромистоводородной кислоты. Колбу охлаждают в бане со льдом и солью до 10° С и в течение 10 мин прибавляют к ее содержимому 15 г (0,16 моль) **2-аминопиридина**. Затем, поддерживая температуру ниже 0° С, прикапывают 24 мл (0,47 моль) брома (прим. 1). После этого в течение 1 ч при той же температуре прибавляют раствор 27,5 г (0,4 моль) нитрита натрия в 40 мл воды. По окончании добавления нитрита натрия содержимое колбы перемешивают еще 30 мин, затем прибавляют к нему раствор 60 г (1,5 моль) NaOH в 60 мл воды (прим. 2) с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 20—25° С. Почти бесцветную реакционную массу экстрагируют тремя порциями эфира по 30 мл. Вытяжку сушат 1 ч над 10 г твердого КОН, эфир отгоняют и продукт реакции перегоняют в вакууме, применяя елочный дефлегматор высотой 15 см.

2-Бромпиридин — бесцветная жидкость с $T_{\text{кпл}}$ 74—75° С (13 мм рт. ст.). Выход около 22 г (87%). Спектр ПМР (CCl_4): 7,17 (H-5); 7,40 (H-3); 7,46 (H-4); 8,31 м. д. (H-6). $J_{34}=8,03$; $J_{45}=7,39$; $J_{56}=4,81$ Гц.

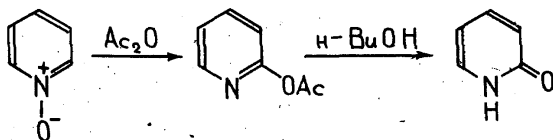
Примечания

1. При прибавлении первой половины брома реакционная смесь густеет в результате образования желто-оранжевого пербромидов. Первую половину брома прибавляют в течение 20 мин, вторую — в течение 10 мин.

2. При прибавлении щелочи окраска смеси темнеет, но затем становится светло-желтой.

2-Пиридон

N-оксид пиридина при взаимодействии с уксусным ангидридом превращается в 2-ацетоксипиридин, который гидролизуется водой или разрушается спиртами с образованием 2-пиридона [175]. О механизме этой и подобных реакций см. [1, 161].



2-Ацетоксипиридин. В круглодонную колбу емкостью 0,5 л, снабженную обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой (все соединения на шлифах), помещают 250 мл (270 г, 2,72 моль) перегнанного уксусного ангидрида и затем 47,5 г (0,5 моль) перегнанного N-оксида пиридина. Реакционную массу нагревают на масляной бане до спокойного кипения уксусного ангидрида (150—155° С) и выдерживают при этой температуре 5 ч. После этого заменяют обратный холодильник на нисходящий и возможно полнее отгоняют уксусную кислоту и избыток ацетангидрида (прим. 1). Остаток перегоняют в вакууме, собирая две фракции: с $T_{\text{кип}}$ до 78° С (2 мм рт. ст.) и с $T_{\text{кип}}$ 78—85,5° С (2 мм рт. ст.) (прим. 2). В первой фракции содержится около 3% 2-ацетоксипиридина. Основная масса продукта находится во второй фракции, выход которой около 38 г (55%).

При повторной перегонке 2-ацетоксипиридин имеет $T_{\text{кип}}$ 83—85° С (2 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,5050, d 1,1468. Бесцветная или слегка окрашенная жидкость с резким запахом, которую целесообразно хранить в запаянной ампуле во избежание контакта с влагой воздуха.

2-Пиридон. В круглодонную колбу емкостью 0,5 л, снабженную обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой, заполненной натронной известью, помещают 200 мл (2,2 моль) *n*-бутилового спирта и 34,3 г (0,25 моль) свежеперегнанного 2-ацетоксипиридина. Смесь кипятят на масляной бане 6 ч. После этого заменяют обратный холодильник на нисходящий и отгоняют *n*-бутанол и образовавшийся бутилацетат вначале при атмосферном давлении, а затем в вакууме при 10—50 мм рт. ст. (водоструйный насос или ротационный испаритель). Остаток в колбе, представляющий собой технический 2-пиридон, при охлаждении сразу же кристаллизуется. Его смешивают с 15 мл петролейного эфира и отфильтровывают, промывая на фильтре петролейным эфиром (2×7 мл). Слегка окрашенный продукт сушат на воздухе.

Выход 22,6 г (95%), $T_{\text{пл}}$ 103—105° С. Технический 2-пиридон

достаточно чист для использования в последующих синтезах. При необходимости его очищают перекристаллизацией из ацетона или бензола (расход бензола 10 мл на 10 г 2-пиридона). Чистый образец имеет $T_{пл}$ 106—107° С (прим. 3). Вещество необходимо хранить в темноте, так как на свету оно постепенно темнеет.

Спектр ПМР ($CDCl_3$): 6,28 (H-5); 6,58 (H-3); 7,41 (H-6); 7,46 м. д. (H-4). $J_{34}=9,21$; $J_{35}=1,18$; $J_{36}=0,76$; $J_{45}=6,76$; $J_{46}=2,09$; $J_{56}=6,51$ Гц.

Примечания

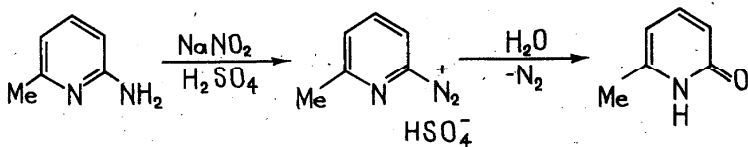
1. Всего должно отогнаться около 220 мл жидкости, температура в бане к концу отгонки около 170° С.

2. При перегонке в вакууме необходимо использовать ловушку достаточной емкости, охлаждаемую сухим льдом с метанолом или ацетоном. Перегонка может быть произведена также при вакууме 10—30 мм рт. ст. (от водоструйного насоса). После перегонки в вакууме в колбе остается значительное количество кубового остатка.

3. 2-Пиридон может также быть получен путем диазотирования 2-аминопиридина с последующим разложением соли диазония водной щелочью [176, 177]. Иллюстрацией этого метода является приводимая ниже пропись синтеза 6-метил-2-пиридона.

6-Метил-2-пиридон

При диазотировании 2-амино-6-метилпиридина образуется высокоактивная соль диазония. При нагревании в присутствии воды диазониевая группа легко замещается на группу OH, в результате чего с хорошим выходом получается 6-метил-2-пиридон [178, 179].



В трехгорлой колбе объемом 250 мл, снабженной мешалкой, капельной воронкой и термометром (Не допускать герметичности прибора!), готовят раствор 10,8 г (0,1 моль) 2-амино-6-метилпиридина [180] в 11,1 мл конц. H_2SO_4 и 83 мл воды. В процессе приготовления раствора колбу охлаждают на ледяной бане. Далее при перемешивании прибавляют из капельной воронки раствор 7,5 г (0,11 моль) нитрита натрия в 14 мл воды. Конец капельной воронки должен при этом находиться под поверхностью жидкости в колбе, почти у самого дна; скорость прибавления регулируется так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 5° С. По окончании прибавления $NaNO_2$ смесь перемешивают еще 1 ч при температуре ниже 10° С, а затем доводят температуру до 90° С. Сразу после этого нагревание прекращают, желтый раствор де-

лают слабощелочным, прибавляя 20,5 г безводного K_2CO_3 , и затем упаривают досуха на паровой бане. Остаток измельчают в ступке и несколько раз экстрагируют кипящим бензолом (прим. 1). Объединенные экстракты просветляют активированным углем, упаривают до объема 50 мл и помещают на некоторое время в холодильник.

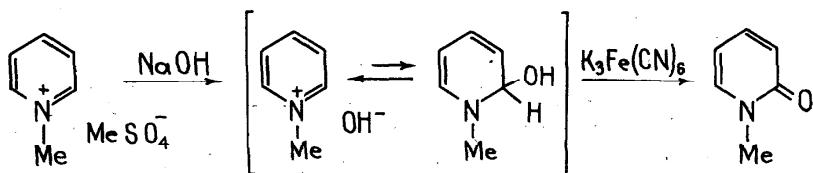
Выпавшие желтые кристаллы 6-метил-2-пиридона отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного бензола, петролейным эфиром. Выход 9,5 г (87%) (прим. 2). После перекристаллизации из бензола или ацетона соединение представляет собой почти бесцветные призматические иглы с $T_{пл}$ 158—159° С. Продукт можно очистить также перегонкой в вакууме.

Примечания

1. Бензола расходуется довольно много, поэтому для экстрагирования лучше использовать аппарат Сокслета.
2. Из бензольного маточника можно выделить еще 0,5 г продукта.

1-Метил-2-пиридон

При действии щелочи на соль 1-метилпиридиния образуется гидроокись 1-метилпиридиния, находящаяся в равновесии с карбинольным псевдооснованием. Хотя равновесная концентрация последнего очень мала, она все же достаточна для того, чтобы при действии феррицианида калия происходило гладкое окисление карбинола до 1-метил-2-пиридона [181]. Более подробно о свойствах псевдооснований см. [4, 182, 183].



В трехгорлую колбу емкостью 1,5 л, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 31,6 г (0,4 моль) сухого пиридина и из капельной воронки прибавляют при перемешивании по каплям 50,4 г (0,4 моль) диметилсульфата. После этого смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 ч для завершения образования метилсульфоната 1-метилпиридиния.

От колбы, содержащей сырую соль пиридиния, отсоединяют холодильник и соль растворяют в 80—90 мл воды. Колбу оборудуют двумя капельными воронками, не допуская герметичности прибора. В одну из них помещают раствор 264 г (0,8 моль) феррицианида калия в 0,5 л воды, в другую — раствор 66 г (1,65 моль) едкого натра в 110 мл воды. Раствор в колбе охлаждают до 0° С смесью

льда и соли и при энергичном перемешивании сразу из двух капельных воронок прибавляют к нему их содержимое. Скорость прибавления регулируют таким образом, чтобы температура смеси не превышала 10° С. Раствор едкого натра добавляют вдвое быстрее раствора феррицианида калия. Добавление едкого натра заканчивают примерно через 40 мин. Оставшийся раствор феррицианида калия добавляют еще в течение 40 мин. После этого реакционную массу оставляют стоять 5 ч; за это время ее температура поднимается до комнатной.

Образовавшийся 1-метил-2-пиридон высаливают из реакционной смеси прибавлением к ней 100 г безводного Na_2CO_3 . После того как углекислый натрий перестанет растворяться, перемешивание прекращают и от водного слоя отделяют желтый или бурый маслянистый слой, содержащий большую часть 1-метилпиридона. Водный слой фильтруют для отделения неорганических солей и фильтрат экстрагируют хлороформом (2×200 мл) (прим. 1). Вытяжки присоединяют к отделенному ранее маслянистому слою и отгоняют весь хлороформ. Остаток переносят в колбу Кляйзена емкостью 50—75 мл и подвергают перегонке в вакууме на масляной бане.

Собирают фракцию с $T_{\text{кип}}$ 122—124° С (11 мм рт. ст.). Выход 26—30 г (60—69%). Чистый 1-метил-2-пиридон — хорошо растворимая в воде труднокристаллизующаяся жидкость без запаха и цвета, которую необходимо хранить в запаянной ампуле без доступа света. В противном случае она постепенно окрашивается в темный цвет.

n_D^{20} 1,5690, d 1,112. $T_{\text{пл}}$ 30—32° С, $T_{\text{кип}}$ 250° С. Спектр ПМР (CDCl_3): 6,15 (H-5); 6,54 (H-3); 7,32 м. д. (H-4,6). $J_{34}=9,18$. $J_{35}=1,38$; $J_{36}=0,63$; $J_{45}=6,66$; $J_{46}=2,09$; $J_{56}=6,76$ Гц.

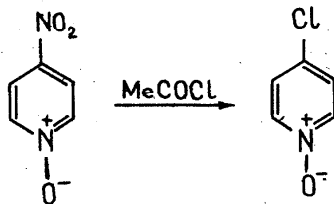
Примечания

1. Вместо хлороформа в качестве экстрагента можно использовать изоамиловый спирт.

2. 1-Метил-2-пиридон может быть также получен метилированием 2-пиридона в щелочной среде [184], окислением йодистого 1-метилпиридиния [181] или *n*-толуолсульфоната 1-метилпиридиния феррицианидом калия в щелочной среде [185]. Приводимая здесь методика в основных чертах заимствована из книги [21, с. 333].

N-оксид 4-хлорпиридина

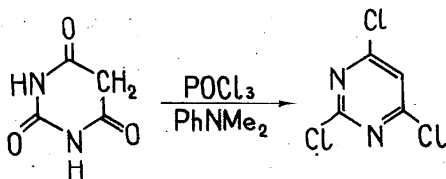
Нитрогруппа, находящаяся в электронодефицитных положениях гетероароматических ядер, легко замещается при действии различных нуклеофилов. Так, в приводимом ниже примере N-оксид 4-нитропиридина превращается в N-оксид 4-хлорпиридина при действии такого слабого нуклеофила, как ацетилхлорид [186]. Аналогичным путем с помощью других нуклеофилов можно синтезировать другие 4-замещенные пиридин-N-оксиды [161].



В четырехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 25 г (0,18 моль) **N-оксида 4-нитропиридина** и при перемешивании из капельной воронки прибавляют 125 мл (1,76 моль) свежеперегнанного хлористого ацетила. В процессе добавления ацетилхлорида температура реакционной массы должна поддерживаться в пределах 35—40° С. Через 5—6 мин после начала прикапывания ацетилхлорида начинается бурная реакция, сопровождающаяся выделением окислов азота (Тяга!). После добавления всего ацетилхлорида смесь нагревают на водяной бане при 50° С в течение 1 ч. К концу этого периода содержимое колбы затвердевает. Кристаллическую массу растворяют в 125 мл ледяной воды и раствор подщелачивают ~130 г карбоната натрия до pH 8. Продукт экстрагируют хлороформом (7×100 мл), вытяжку высушивают безводным Na₂CO₃. После отгонки хлороформа в остатке остается 22,5 г сырого продукта с $T_{пл}$ 152—153° С. Его перекристаллизовывают из 150 мл ацетона, получая 20,7—21,2 г (89—91%) **N-оксида 4-хлорпиридина** в виде кремовых кристаллов с $T_{пл}$ 169—170° С.

2, 4, 6-Трихлорпиримидин

При нагревании барбитуровой кислоты с избытком хлорокиси фосфора в присутствии диметиланилина образуется **2, 4, 6-трихлорпиримидин** [187]. Роль диметиланилина, в отсутствие которого реакция протекает очень плохо, по-видимому, заключается в активации POCl₃ за счет образования с ней комплекса. Вероятно также, что под действием диметиланилина барбитуровая кислота превращается в анион, который более легко подвергается электрофильной атаке хлорокисью фосфора.



В трехгорлую литровую колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 88,5 мл (0,7 моль) диметиланилина и 150 мл (1,65 моль) перегнанной хлорокиси фосфора. К полученной смеси при перемешивании порциями быстро прибавляют 51,2 г (0,4 моль) барбитуровой кислоты [12], предварительно высушенной в течение 10 ч при 90° С. Реакция обычно начинается после прибавления нескольких порций кислоты. С началом энергичной реакции сразу же прибавляют оставшуюся барбитуровую кислоту и реакционную массу 30 мин выдерживают при сильном кипении на воздушной бане. Из фиолетового раствора отгоняют в вакууме избыток POCl_3 , густой сироп выливают на 150 г льда и из образовавшегося желтого раствора продукт реакции быстро экстрагируют серным эфиром (3×150 мл). Эфирную вытяжку высушивают сульфатом натрия и после отгонки эфира остаток перегоняют.

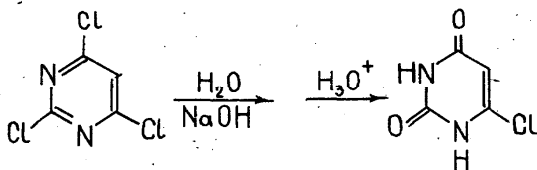
2, 4, 6-Трихлорпиримидин перегоняется при 95—96° С (11 мм рт. ст.) или при 210—215° С при атмосферном давлении. Выход 45—50 г (61—68%). Бесцветная жидкость, которая в холодильнике быстро кристаллизуется. $T_{\text{пл}}$ 23—25° С. ИК спектр (пленка): 3110 см^{-1} ($\nu \text{ C—H}$).

Примечание

2, 4, 6-Трихлорпиримидин является лакриматором. Кроме того, есть сведения о том, что соединение обладает кожноарывным действием. Поэтому синтез необходимо проводить под тягой, а при выделении вещества надевать перчатки.

6-Хлорурацил

При нагревании 2, 4, 6-трихлорпиримидина с водной щелочью атомы хлора в положениях 2 и 4 подвергаются гладкому гидролизу, в результате чего с хорошим выходом образуется 6-хлорурацил [188].



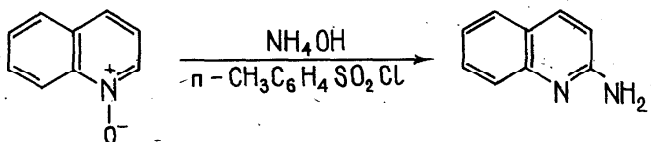
К помещенному в круглодонную колбу объемом 100 мл раствору 6,4 г (0,16 моль) едкого натра в 64 мл воды прибавляют 7,3 г (0,04 моль) 2, 4, 6-трихлорпиримидина (см. предыдущий синтез). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч, при этом первоначально находящийся на дне колбы в виде масла 2, 4, 6-трихлорпиримидин постепенно растворяется, образуя прозрачный бесцветный раствор. По окончании реакции раствор охлаждают, и из него выпадают кристаллы натриевой соли 6-хлорурацила. Образо-

вавшуюся суспензию подкисляют конц. HCl до pH 2—3, чуть кремоватый осадок 6-хлорурацила отфильтровывают, промывают водой и высушивают при 100° С.

Выход 5,4—5,5 г (92—94%). После перекристаллизации из воды (20 частей на 1 г) получают бесцветные порошкообразные кристаллы с $T_{пл}$ выше 300° С (разл.).

2-Аминохинолин

N-оксид хинолина при действии водного аммиака в присутствии *n*-толуолсульфохлорида и фосфата аммония превращается в 2-аминохинолин [189]. О механизме подобных реакций см. [161].



В двугорлую колбу емкостью 0,5 л, снабженную мешалкой и обратным воздушным холодильником, последовательно загружают 24,9 г (0,11 моль) $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 90 мл воды, 60 мл 22%-ного аммиака, 290 мл хлороформа, 9,05 г (0,05 моль) дигидрата N-оксида хинолина и 9,75 г (0,05 моль) *n*-толуолсульфохлорида (прим. 1). Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, после чего водный слой отделяют и экстрагируют хлороформом (2×50 мл). Объединенные хлороформные растворы многократно экстрагируют 10%-ной соляной кислотой. Кислый раствор подщелачивают твердым поташом и многократно экстрагируют эфиром (прим. 2). Эфирный экстракт высушивают сульфатом натрия, растворитель отгоняют и остаток перекристаллизовывают из воды.

Выход около 5 г (69%). Белые кристаллы с $T_{пл}$ 124—125° С. ИК спектр (CHCl_3) : 3517, 3413 см^{-1} (NH_2).

Примечания

1. При работе с *n*-толуолсульфохлоридом следует остерегаться вдыхания его паров и попадания на кожу. Работать с ним рекомендуется под тягой и в перчатках.

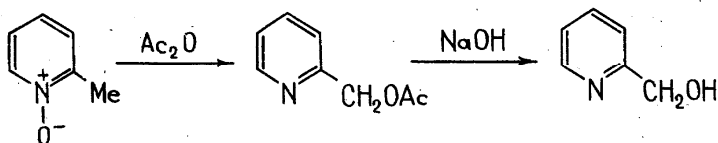
2. Хлороформный раствор после промывания 10%-ной соляной кислотой содержит около 0,6 г (8,3%) 2-хинолона (карбостирила). Солянокислый раствор после экстракции его эфиром содержит еще до 5,8% карбостирила и около 9% непрореагировавшего N-оксида хинолина, которые можно извлечь хлороформом.

3. 2-Аминохинолин может быть также получен путем аминирования хинолина амидом натрия, однако хорошие, стабильные выходы при этом получаются лишь в среде жидкого аммиака [55, 171].

2.4. Другие реакции

2-Гидроксиметилпиридин

Взаимодействие N-оксида 2-метилпиридина с уксусным ангидридом приводит (через промежуточное образование ацетата 1-ацетокси-2-метилпиридиния) к 2-ацетоксиметилпиридину. Щелочной гидролиз последнего дает 2-гидроксиметилпиридин [175, 186]. О механизме реакции образования 2-ацетоксиметилпиридина см. [1, 161].



2-Ацетоксиметилпиридин. В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, вносят 68,5 мл (0,75 моль) уксусного ангидрида, нагревают до слабого кипения и прибавляют по каплям 40 г (0,37 моль) N-оксида 2-метилпиридина со скоростью, достаточной для поддержания кипения реакционной массы за счет выделяющегося при реакции тепла. По окончании прибавления N-оксида смесь кипятят с обратным холодильником еще 15 мин, содержимое колбы упаривают под уменьшенным давлением, остаток перегоняют в вакууме. После первой фракции собирают фракцию с $T_{\text{кип}}$ 119—121° С (18 мм рт. ст.), которая представляет собой 2-ацетоксиметилпиридин.

Выход 44,2 г (79%). Слегка желтоватое масло с n_D^{20} 1,4970.

2-Гидроксиметилпиридин. В круглодонную колбу на 250 мл помещают 45,4 г (0,3 моль) 2-ацетоксиметилпиридина, 12 г (0,3 моль) едкого натра и 50 мл обезвоженного глицерина (примечание). Смесь нагревают на масляной бане 2 ч при температуре бани 140° С, после чего перегоняют в вакууме. Собирают фракцию, переходящую при 96—99° С (4 мм рт. ст.).

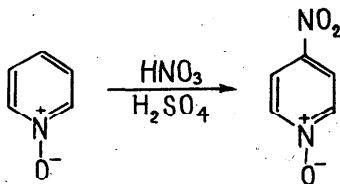
Выход 22,0 г (67%). 2-гидроксиметилпиридин — бесцветная маслообразная жидкость, постепенно темнеющая на свету. Пикрат — желтые призмы с $T_{\text{пл}}$ 159—160° С (из этанола).

Примечание

Глицерин обезвоживают перегонкой в вакууме. $T_{\text{кип}}$ 182° С (20 мм рт. ст.). При гидролизе 2-ацетоксиметилпиридина водной щелочью выделение 2-гидроксиметилпиридина затрудняется из-за его хорошей растворимости в воде (см. также прим. 1 на с. 47).

N-оксид 4-нитропиридина [160]

N-оксид пиридина примечателен своей способностью подвергаться нитрованию по положению 4 с образованием N-оксида 4-нитропиридина. О реакционной способности N-оксида пиридина по отношению к электрофилам см. [116, 161, 190].



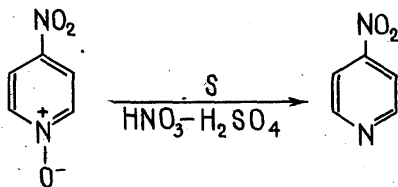
В трехгорлой колбе емкостью 250 мл, снабженной обратным холодильником, мешалкой и термометром, доходящим почти до дна, смешивают при охлаждении 60 мл конц. H_2SO_4 и 16,5 мл азотной кислоты ($d\ 1,48$). В приготовленную нитрующую смесь вносят 20 г (0,21 моль) N-оксида пиридина, содержимое колбы перемешивают при $128\text{--}130^\circ\text{C}$ в течение 4,5—5 ч. По охлаждении реакцию массу выливают на 100 г колотого льда и нейтрализуют 75—80 г твердого K_2CO_3 . Осадок неорганических солей отфильтровывают и промывают на фильтре 100 мл хлороформа. В фильтрате отделяют водный слой и экстрагируют его хлороформом (2×100 мл). Объединенные хлороформные растворы упаривают и остаток перекристаллизовывают из 50 мл ацетона.

Получается 19,4—21,2 г (66—72%) N-оксида 4-нитропиридина с $T_{\text{пл}}\ 161\text{--}162^\circ\text{C}$.

4-Нитропиридин

Дезоксидирование гетероароматических N-оксидов — часто встречающаяся и важная синтетическая задача. Обычно дезоксидацию проводят действием восстановителей (цинковая пыль в кислой среде, водород в присутствии катализаторов, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и др.) или соединений трехвалентного фосфора (PCl_3 , PBr_3 , P(OR)_3) [116, 161]. В каждом конкретном случае должен подбираться свой дезоксирующий агент, не затрагивающий других присутствующих в субстрате функциональных групп. Так, в приводимом ниже примере в качестве восстановителя N-оксидной группы в 4-нитропиридине используют серу в среде азотной и серной кислот [191]. Имеется обзор по нитропроизводным пиридина и других азинов [192].

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником, помещают 21,5 мл конц. H_2SO_4 , 16 мл дымящей азотной кислоты ($d\ 1,52$) и 4,2 г (0,03 моль) N-оксида



4-нитропиридина. Смесь нагревают при перемешивании до 200—210°C (температура металлической бани) и порциями прибавляют к ней 3,2 г (0,1 моль) порошка серы. Нагревание и перемешивание продолжают до прекращения выделения окислов азота (1,0—1,5 ч), после чего реакционную массу охлаждают и выливают в 100 мл холодной воды. Кислый раствор осторожно нейтрализуют 40%-ным раствором щелочи до pH 7—8 и экстрагируют хлороформом. Вытяжку сушат сульфатом натрия, хлороформ отгоняют, в остатке получают 3,4 г (91%) технического 4-нитропиридина. Соединение может быть очищено перекристаллизацией из петролейного эфира. Бесцветные пластинки с $T_{\text{пл}}$ 49—50° С (прим. 1—3).

Примечания

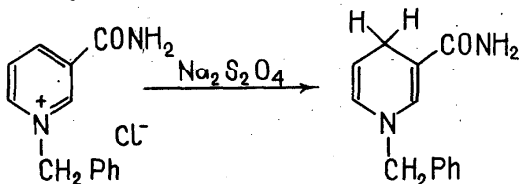
1. Ввиду выделения окислов азота синтез необходимо проводить под тягой. Кроме того, следует иметь в виду, что 4-нитропиридин при попадании на кожу вызывает ожоги.

2. Дезоксидирование N-оксида 4-нитропиридина осуществляют также с помощью PCl_3 в хлороформе при 70—80° С. Выход 4-нитропиридина составляет около 80% [193, 194]. Возможно также использование в качестве дезоксидирующего агента трехбромистого фосфора [195] или оксида азота [8, с. 392].

3. Описана методика получения 4-нитропиридина из пиридина, когда окисление пиридина до N-оксида, нитрование и дезоксидирование проводят в одной колбе. Выход 4-нитропиридина в расчете на исходный пиридин 80—83% [191].

1-Бензил-1, 4-дигидроникотинамид

При восстановлении хлористого 1-бензил-4-карбамоилпиридиния дитионитом натрия в слабощелочной среде образуется 1-бензил-1, 4-дигидроникотинамид [196] — важное модельное соединение для изучения свойств кофермента НАД-Н. Интересно, что при восстановлении той же соли борогидридом натрия получается 1-бензил-1, 6-дигидроникотинамид [197]. Обзоры по химии дигидропиридинов см. [108—110].



К нагретому до 45—50° С раствору 1,38 г (13 ммоль) безводного Na_2CO_3 и 2,57 г (12 ммоль) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (прим. 1) в 30 мл воды (прим. 2) прибавляют небольшими порциями при перемешивании 1 г (4 ммоль) хлористого 1-бензил-3-карбамоилпиридиния. Раствор окрашивается в желтый, быстро исчезающий цвет (прим. 3), наблюдается образование осадка. После окончания прибавления пиридиниевой соли смесь перемешивают еще 10 мин, охлаждают, выпавшие желтые кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды и несколько раз перекристаллизовывают из водного этанола.

Выход 0,7 г (82%). $T_{\text{пл}}$ 120—122° С (прим. 4, 5). УФ спектр (этанол): λ_{max} 355 нм ($\lg \epsilon$ 3,86). Спектр ПМР (CDCl_3) [198]: 3,10 (д., $\gamma\text{-CH}_2$); 4,23 (с., CH_2); 4,72 (м., Н-5); 5,68 (д., Н-8); 6,10 (с., NH_2); 7,10 (с., Н-2); 7,27 м. д. (с., C_6H_5).

Примечания

1. В приведенной методике использовался 83%-ный дитионит натрия. Содержание $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в образце определяют с помощью феррицианидного титрования.

2. Если взять вместо воды тяжелую воду, то образуется 1-бензил-1,4-дигидроникотинамид, содержащий дейтерированную группу NH_2 и один атом дейтерия в $\gamma\text{-CH}_2$ -группе [196]. О получении соединений с полностью дейтерированной $\gamma\text{-CH}_2$ -группой см. [199].

3. Появление проходящей интенсивно желтой окраски раствора приписывают промежуточному продукту присоединения дитионит-иона к положению 4 пиридинового кольца, который быстро превращается в 1,4-дигидроникотинамид (см. механизм реакции восстановления в работе [200]).

4. В отдельных случаях в литературе приводится и более низкая температура плавления соединения, например 105—122° С [201].

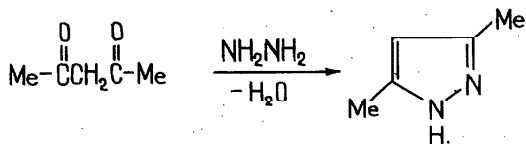
5. Данная методика применима для получения 1-метил-1,4-дигидроникотинамида (желтое масло), 1-*n*-пропил-1,4-дигидроникотинамида ($T_{\text{пл}}$ 91—92° С, разл.), а также других подобных соединений [196].

Глава 3. π -АМФОТЕРНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

3.1. Методы синтеза

3, 5-Диметилпиразол

Один из наиболее широко используемых методов получения пиразолов заключается во взаимодействии 1, 3-дикарбонильных соединений с гидразином или его замещенными (см. обзоры [202—206]). Процесс протекает через промежуточное образование гидразонов, которые в условиях реакции подвергаются внутримолекулярной циклизации до производных пиразола. Действие гидразина на ацетилацетон приводит к 2, 5-диметилпиразолу [172, с. 189].



В трехгорлой литровой колбе, снабженной капельной воронкой, термометром и мешалкой (Не допускать герметичности прибора!), готовят раствор 65 г (0,5 моль) серпокислого гидразина в 100 мл 10%-ного раствора NaOH и, помещая колбу в баню со льдом, охлаждают его до 15°С. Поддерживая эту температуру, к раствору в течение 30 мин прибавляют по каплям 50 г (0,5 моль) ацетил-ацетона, после чего смесь перемешивают при 15°С еще 1 ч. Затем прибавляют 200 мл воды для растворения осадка неорганических солей и переносят в литровую делительную воронку, экстрагируя образовавшийся пиразол один раз 125 мл эфира, а затем еще четыре раза порциями по 50 мл. Эфирные вытяжки объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl и сушат безводным поташом. После отгонки эфира получают 3,5-диметилпиразол в виде белых или слегка желтоватых кристаллов с $T_{\text{пл}}$ 107—108°С.

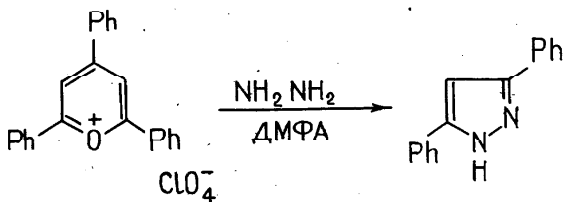
Выход 37—39 г (77—81%). ИК спектр (CHCl_3): 1590 (кольцо), 3200, 3465 cm^{-1} (NH).

Примечание

Взаимодействием 1,3-дикетонов, замещенных по метиленовой группе, с гидразингидратом в спирте получены с высокими выходами самые разнообразные 3,4,5-триалкилпиразолы [207].

3,5-Дифенилпиразол

Строение продуктов рециклизации солей пирилия под действием бифункциональных нуклеофилов зависит от природы нуклеофила, заместителей в пирилиевом кольце и от условий процесса [117]. Так, при кипячении перхлората 2,4,6-трифенилпирилия с гидразингидратом в ДМФА образуется с хорошим выходом 3,5-дифенилпиразол [208], в то время как проведение этого процесса в спирте при комнатной температуре приводит к производному диазепина [209, 210].

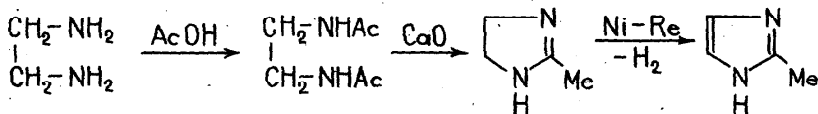


К горячему раствору 3,06 г (7,5 ммоль) **перхлората 2, 4, 6-трифенилпирилия** в 6 мл сухого ДМФА прибавляют 0,54 мл (11,25 ммоль) гидразингидрата и кипятят смесь 30 мин. По охлаждении приливают 60 мл диэтилового эфира, эфирный слой отделяют, промывают водой, эфир отгоняют, а остаток перекристаллизовывают из толуола.

3, 5-Дифенилпиразол — белоснежное кристаллическое вещество с $T_{пл}$ 198—199° С. Выход 1,4 г (85%).

2-Метилимидазол

В основе промышленного производства некоторых практически ценных производных имидазола лежит реакция образования имидазольного кольца исходя из этилендиамина и соответствующих спиртов, альдегидов или насыщенных кислот. Так, при нагревании этилендиамина с уксусной кислотой образуется *N, N'*-диацетилэтилендиамин, который циклизуется под действием окиси кальция в 2-метилимидазолин [211]. Дегидрирование последнего приводит к 2-метилимидазолу [212, 213]. Обзоры по химии имидазола и имидазолина см. [214—216].



***N, N'*-диацетилэтилендиамин.** В круглодонной термостойкой колбе, снабженной насадкой с термометром и нисходящим холодильником, осторожно смешивают 0,75 моль этилендиамина (в виде 20—85%-ного водного раствора) и 1,6—1,7 моль уксусной кислоты (50—100%-ной концентрации). Смесь нагревают, постепенно повышая температуру в реакционной колбе до 235—240° С; при этом вода, содержащаяся в растворах исходных веществ и выделяющаяся в результате реакции, отгоняется. По окончании ее отгонки реакционную массу выдерживают еще 30 мин при 240—245° С, затем охлаждают до 210—220° С и выливают в фарфоровую чашку. Закристаллизовавшийся плав измельчают, растворяют при нагревании в 200 мл этилового спирта и раствор охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают при 45—50° С. Упариванием маточного спиртового раствора до небольшого объема выделяют дополнительное количество диацетилэтилендиамина.

Общий выход 100 г (92,5%). Белые призмы с $T_{пл}$ 176—177° С. По данным [12] $T_{пл}$ 172—174° С. Соединение используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Метилимидазолин. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным воздушным холодильником, помещают 72,1 г

(0,5 моль) N, N'-диацетилэтилендиамина (прим. 1) и 43,1 г (0,75 моль) тонкоизмельченной 97,5%-ной окиси кальция. Смесь нагревают 2 ч при 240—265° С (силиконовая или металлическая баня), при этом диацетилэтилендиамин быстро расплавляется и масса начинает кипеть вследствие образования 2-метилимидазолина ($T_{\text{кип}}$ 197—200° С). По окончании реакции к колбе присоединяют прямой воздушный холодильник и отгоняют 2-метилимидазолин при атмосферном или пониженном давлении.

Выход 37,2 г (88,4%), $T_{\text{пл}}$ 102—104° С. В случае необходимости вещество очищают повторной перегонкой при атмосферном давлении, после чего оно имеет $T_{\text{пл}}$ 103—105° С. По данным [12], 2-метилимидазолин кристаллизуется из бензола в виде белых игл с $T_{\text{пл}}$ 93—95° С (прим. 2).

2-Метилимидазол. В колбу емкостью 100—120 мл с газоотводной трубкой, соединенной со склянкой Тищенко, заполненной водой (чтобы следить за выделением водорода) и установленной вдали от источников тепла, помещают 0,7—3,3 г водной (или промытой этиловым спиртом) пасты никеля Ренся, прибавляют 16,8 г (0,2 моль) 2-метилимидазолина и смесь быстро нагревают до 170° С; при этом начинается бурное выделение водорода. Нагревание продолжают до полного прекращения выделения газа, постепенно повышая температуру реакционной массы до 220° С по мере уменьшения его выделения. В зависимости от количества катализатора реакция длится 50—90 мин. По окончании нагревания массу охлаждают до 40—50° С, прибавляют 50—100 мл этанола, кипятят с активированным углем, фильтруют и растворитель отгоняют досуха. Кристаллический осадок высушивают при 45—50° С.

$T_{\text{пл}}$ 139—142° С. После перекристаллизации из бензола $T_{\text{пл}}$ 143—145° С. Выход 13,9—14,7 г (85—90%) (прим. 3, 4). УФ спектр (вода), λ_{max} ($\lg \epsilon$): 206 нм (3,72). Спектр ПМР (CDCl_3): 2,44 (CH_3); 7,0 м. д. (H-4,5).

Примечания

1. 2-Метилимидазолин можно получать и без выделения N, N'-диацетилэтилендиамина. В этом случае после отгонки воды от технического диацетилэтилендиамина массу охлаждают до 180—185° С, прибавляют к ней окись кальция и далее проводят процесс, как описано выше [127, с. 165].

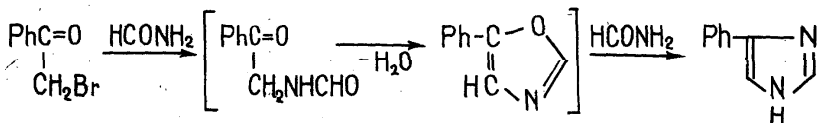
2. В работе [217] в качестве циклизующего агента для N, N'-диацетилэтилендиамина использован порошок магния. Выход 2-метилимидазолина в этом случае составляет 57—69%, $T_{\text{пл}}$ 93—95° С (из бензола).

3. Дегидрирование 2-метилимидазолина можно проводить с помощью непирофорного никелевого катализатора [213, 127].

4. В лабораторных условиях 2-метилимидазол удобно также получать путем декарбоксилирования 2-метилимидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты, которую синтезируют из винной кислоты или из 2-метилбензимидазола [218].

4(5)-Фенилимидазол

Взаимодействие α -галогенкарбонильных соединений с формамидом является препаративным методом получения 4(5)-замещенных имидазолов. При конденсации фенацилбромида с формамидом первоначально образующийся α -формамидоацетофенон в условиях реакции циклизуется в 5-фенилоксазол, который под действием избытка формамида превращается в 4(5)-фенилимидазол [219].



Смесь 8 г (0,04 моль) фенацилбромида (Лакриматор! Тяга!) и 50 мл формамида кипятят в колбе с обратным воздушным холодильником 2 ч; при этом сначала образуется ярко-красный раствор, который минут через 10—15 светлеет и до конца реакции остается светло-оранжевым. По охлаждении его обрабатывают 200 мл горячей разбавленной соляной кислоты (1:1); при необходимости кипятят с углем, фильтруют и фильтрат подщелачивают раствором аммиака до pH 7—8. Выпавший 4(5)-фенилимидазол отделяют и очищают последовательной перекристаллизацией из воды и бензола, получая бесцветные пластинки с $T_{\text{пл}}$ 128—129° С.

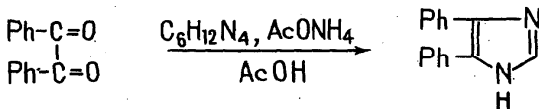
Выход 5,2 г (90%). УФ спектр (этанол), λ_{max} (lg ϵ): 262 нм (4,18).

Примечание

4(5)-Фенилимидазол образуется с выходом 64% при действии брома на ацетофенон в растворе формамида [220], а также с выходом 60% при взаимодействии бензонлкарбинола с формалином и 25%-ным водным аммиаком в присутствии ацетата меди (метод Вейденхагена [221]).

4, 5-Дифенилимидазол

При взаимодействии бензила (дибензоила) с аммиаком и формальдегидом образуется 4, 5-дифенилимидазол. В качестве источника формальдегида удобно использовать уротропин (гексаметилентетрамин), а в качестве источника аммиака — ацетат аммония [222].



Раствор 5,25 г (25 ммоль) бензила, 0,65 г (4,6 ммоль) уротропина и 3,0 г (0,19 моль) ацетата аммония в 125 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 1 ч. По охлаждении реакционную массу выливают в 1,25 л воды. Полученный раствор обесцвечивают активированным углем, фильтруют, фильтрат нейтрализуют водным раствором аммиака. Выпавший осадок 4,5-дифенилимидазола отделяют фильтрованием, промывают на фильтре водой (4×30 мл), высушивают при 100° С.

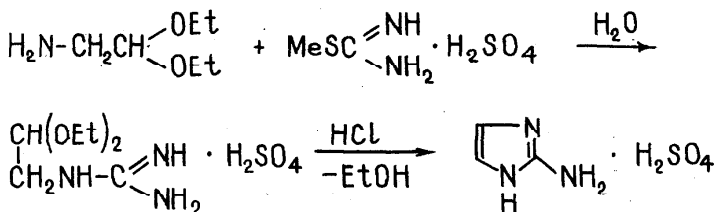
Выход 5 г (91%). Бесцветные призмы с $T_{пл}$ 231—232° С (из диоксиана) [219]. УФ спектр (метанол), λ_{max} ($\lg \epsilon$): 225 (плечо, 3,63), 252 (4,00), 280 нм (4,10). ИК спектр ($CHCl_3$): 1610 (кольцо), 3450 cm^{-1} (NH); (ваз. масло): 2400—3200 cm^{-1} (ассоциированная NH).

Примечание

4,5-Дифенилимидазол может быть также получен конденсацией бензоина с аммиаком и формальдегидом [223].

2-Аминоимидазол сульфат

Взаимодействие диэтилацетата аминокетальдегида с сульфатом S-метилизотиомочевины в воде ведет к сульфату N-(2,2-диэтоксипропил)гуанидина, дальнейшая циклизация которого в конц. HCl дает 2-аминоимидазол сульфат [224].



Сульфат N-(2,2-диэтоксипропил)гуанидина. Смесь 25 г (0,188 моль) диэтилацетата аминокетальдегида [100, с. 423], 25 г (0,180 моль) сульфата S-метилизотиомочевины и 40 мл воды нагревают 1 ч при 90° С, воду выпаривают и остаток растворяют в метаноле. Из метанольного раствора ацетоном осаждают сульфат N-(2,2-диэтоксипропил)гуанидина. $T_{пл}$ 148—152° С. Выход 31 г (77%).

2-Аминоимидазол сульфат. Нагревают 10 г (0,045 моль) N-(2,2-диэтоксипропил)гуанидин сульфата с 6 мл конц. HCl на кипящей водяной бане 15 мин, прибавляют 30 мл воды и раствор упаривают до сиропа. К сиропу прибавляют еще 30 мл воды и раствор вновь упаривают досуха. Сироп растворяют в 25 мл абсолютного этанола и сульфат 2-аминоимидазола осаждают прибавлением абсолютного эфира (прим. 1).

дов воды к остатку прибавляют 125 мл этанола и вновь упаривают под уменьшенным давлением до получения сухого остатка (прим. 6).

1, 2, 4-Триазол отделяют от большого количества неорганических солей, дважды экстрагируя его 300 мл кипящего этанола. Остаток, полученный после удаления этанола под уменьшенным давлением, обрабатывают кипящим этилацетатом (2×250 мл), растворитель из вытяжки вновь отгоняют под уменьшенным давлением. Оставшийся в колбе сырой 1, 2, 4-триазол обрабатывают при нагревании 25 мл абсолютного этанола и к образовавшемуся раствору прибавляют 0,5 л бензола (Тяга!). Смесь кипятят с обратным холодильником 15 мин., после чего фильтруют в горячем виде. Операцию экстрагирования 1, 2, 4-триазола из нерастворившегося остатка повторяют еще раз с такими же количествами этанола и бензола. Обе вытяжки соединяют и охлаждают 30 мин в бане со льдом. Выпавшие бесцветные кристаллы 1, 2, 4-триазола отфильтровывают, высушивают на воздухе.

Выход 14 г (41%). $T_{пл}$ 120—121° С. Из фильтрата после удаления 150 мл жидкости можно выделить еще 3—4 г продукта с $T_{пл}$ 119—120° С. Общий выход 17—18 г (49—52%) (прим. 7). Спектр ПМР: 8,30 ($CDCl_3$); 8,20 (2 н. NaOH); 9,40 м. д. (CF_3COOH) (во всех случаях протоны Н-3,5).

Примечания

1. Формамид разлагается при перегонке при атмосферном давлении, поэтому его перегоняют в вакууме при 111° С (22 мм рт. ст.).

2. Реакция протекает с выделением аммиака. Ее можно считать законченной после полного растворения семикарбазида и появления зеленого окрашивания.

3. 1, 2, 4-Триазолин-3(5)-тион получают также нагреванием тиосемикарбазида с муравьиной кислотой [232] или с 1, 3, 5-триазином [233], а также циклизацией 1-формил-3-тиосемикарбазида в щелочной среде [228].

4. Применение нитрита натрия помогает избежать индукционного периода.

5. Внимание! При добавлении соды происходит бурное вспенивание, поэтому необходимо пользоваться большой колбой. Конечное значение pH должно быть около 7,5, что достигается прибавлением бикарбоната натрия.

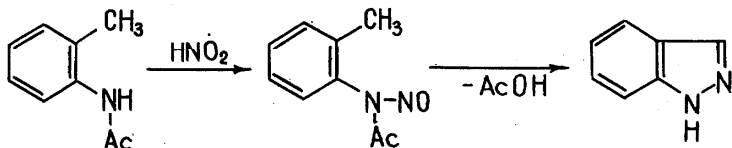
6. Все операции по упариванию растворов и обезвоживанию твердых остатков удобно вести в ротационном испарителе. Следует избегать продолжительного нагревания в вакууме, так как 1, 2, 4-триазол способен возгораться.

7. 1, 2, 4-Триазол получают также окислением 1, 2, 4-триазолин-3(5)-тиона пероксидом водорода [232] или взаимодействием 1, 3, 5-триазина с солянокислым гидразином [234].

Индазол

Индазол образуется в результате циклизации N-нитрозо-N-ацетил-о-толуидина, которая протекает с выделением уксусной кислоты. N-Нитрозо-N-ацетил-о-толуидин получают действием азотистой кислоты на N-ацетил-о-толуидин [235]. О химии индазола см. [202, с. 135—159; 205, 236].

В полулитровой трехгорлой колбе, снабженной мешалкой и об-

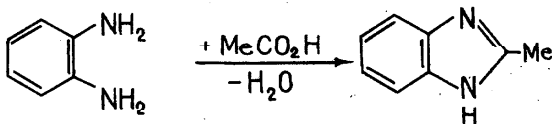


ратным холодильником, суспендируют 30,0 г (0,2 моль) N-ацетил-*o*-толуидина [237] в 300 мл толуола и смесь охлаждают до 0—5° С. При интенсивном перемешивании приливают 35 мл конц. HCl и, следя за тем, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 5° С, порциями прибавляют 21,0 г (0,3 моль) твердого нитрита натрия (Тяга!). После этого содержимое колбы перемешивают еще 2 ч при 5° С и выливают в 200 мл холодной воды. Толуольный слой отделяют, промывают 50 мл 10%-ного раствора Na₂CO₃, водой (50 мл) и в течение 20 мин сушат хлоридом кальция. Высушенный толуольный раствор N-нитрозо-N-ацетил-*o*-толуидина переносят в литровую круглодонную колбу с обратным водяным холодильником и осторожно нагревают до начала экзотермической реакции циклизации. После прекращения самопроизвольного кипения обратный холодильник заменяют прямым и, нагревая колбу на песчаной бане, отгоняют большую часть толуола. В перегонную колбу вносят 40 мл 18%-ной HCl и отгоняют с водяным паром оставшийся толуол. Полученный водный раствор гидрохлорида индазола обесцвечивают активированным углем и после охлаждения нейтрализуют конц. NH₄OH. Выпавший бесцветный осадок индазола отфильтровывают, промывают холодной водой (2×20 мл) и перекристаллизовывают из 50 частей воды.

Выход 15,8 г (67%). Бесцветные призмы с $T_{\text{пл}}$ 146—147° С. ИК спектр (CHCl₃): 1618 (кольцо), 3250 (NH связ., шир.), 3468 см⁻¹ (NH своб., уз.).

2-Метилбензимидазол

Бензимидазол и его 2-замещенные обычно получают конденсацией *o*-фенилендиамина с карбоновыми кислотами или их производными. В качестве промежуточного продукта этой реакции образуется N-ацилпроизводное *o*-диамина, которое в условиях кислотного катализа циклизуется в соответствующий бензимидазол. В случае взаимодействия *o*-фенилендиамина с уксусной кислотой получается 2-метилбензимидазол [21, с. 87]. Обзоры по химии бензимидазола см. [41, 202, с. 161—241; 214, 238].



Смесь 54 г (0,5 моль) *o*-фенилендиаминa, 45,0 мл (0,75 моль) ледяной уксусной кислоты и 1—2 мл конц. HCl, помещенную в круглодонную колбу емкостью 250 мл, кипятят с обратным холодильником 1,5—2 ч, разбавляют 60 мл воды, добавляют 5 г активированного угля и кипятят еще 15—20 мин. Уголь отфильтровывают, а фильтрат осторожно подщелачивают при энергичном перемешивании и охлаждении 22%-ным NH₄OH до появления в реакционной смеси слабого запаха аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают ледяной водой (4×25 мл) и сушат при 100—110° С.

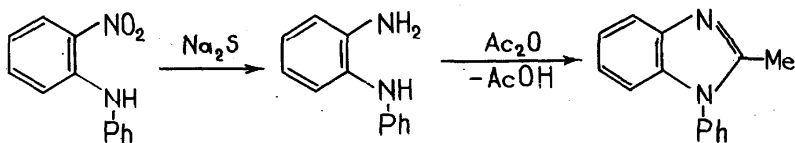
Выход 49,5—53,0 г (75—80%), $T_{пл}$ 173—174° С.

Этот продукт, который обычно получается в виде слегка окрашенных кристаллов, можно использовать для дальнейших синтезов без дополнительной очистки. При необходимости 2-метилбензимидазол очищают перекристаллизацией из воды с применением активированного угля.

Белоснежные иголки с $T_{пл}$ 176—177° С. УФ спектр (вода), λ_{max} (lg ϵ): 242 (3,76), 271,5 (3,79), 278 нм (3,81). ИК спектр (ваз. масло): 1550, 1615 (кольцо), 2400—3200 см⁻¹ (NH).

2-Метил-1-фенилбензимидазол

2-Метил-1-фенилбензимидазол образуется при взаимодействии *N*-фенил-*o*-фенилендиаминa с уксусным ангидридом в присутствии соляной кислоты [239]. Исходный диамин получают восстановлением *o*-нитродифениламина сульфидом натрия [240].



N-фенил-*o*-фенилендиамин. В трехгорлую колбу емкостью 0,5 л, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещают 10,0 г (0,047 моль) *o*-нитродифениламина (прим. 1), 40,0 г (0,16 моль) Na₂S·9H₂O и 100 мл этанола. Реакционную смесь кипятят при интенсивном перемешивании 2 ч. Затем добавляют 150 мл воды и конц. HCl до кислой реакции (прим. 2). Содержимое колбы кипятят 20 мин, охлаждают, отфильтровывают выпавшую серу. Фильтрат нейтрализуют 22%-ным NH₄OH, кристаллический осадок *N*-фенил-*o*-фенилендиаминa отфильтровывают, промывают холодной водой (2×40 мл), высушивают на воздухе. После перекристаллизации из водного этанола получают 5,0 г (58%) розовых кристаллов диаминa с $T_{пл}$ 78—80° С. Соединение при хранении на воздухе быстро темнеет, поэтому его лучше сразу же вводить в дальней-

шие превращения. Хранить следует в темной склянке без доступа воздуха.

2-Метил-1-фенилбензимидазол. В круглодонной колбе объемом 100 мл кипятят с обратным холодильником 5,0 г (0,027 моль) *N*-фенил-*o*-фенилендиамин с 10,0 мл (0,11 моль) уксусного ангидрида и 1 мл конц. HCl в течение 3 ч. Затем реакционную массу разбавляют 50 мл воды и кипятят 5 мин с активированным углем. Уголь отделяют фильтрованием и фильтрат по охлаждению нейтрализуют 22%-ным аммиаком. Выделившийся в виде масла 2-метил-1-фенилбензимидазол экстрагируют хлороформом (2×20 мл), вытяжку высушивают поташом, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. 2-Метил-1-фенилбензимидазол перегоняется при 192—194° С (5 мм рт. ст.) в виде желтоватого вязкого масла, которое при стоянии закристаллизовывается.

Выход 4,6 г (82%) (прим. 3). После перекристаллизации из петролейного эфира получают бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 70° С.

Примечания

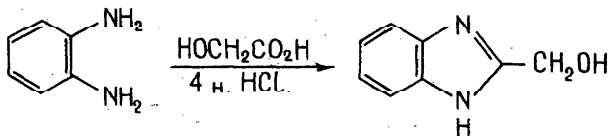
1. *o*-Нитродифениламин получают конденсацией *o*-нитрохлорбензола с анилином [239].

2. При подкислении реакционной массы выделяется сероводород, поэтому синтез следует проводить в вытяжном шкафу.

3. 2-Метил-1-фенилбензимидазол может быть также получен с выходом 28% прямым арилированием 2-метилбензимидазола бромбензолом [241].

2-Гидроксиметилбензимидазол

Широкое применение в синтезе соединений ряда бензимидазола нашел метод Филлипс, который заключается в конденсации *o*-фенилендиамин с карбоновыми кислотами в присутствии 4 н. HCl [239]. В приводимой методике 2-гидроксиметилбензимидазол образуется в результате взаимодействия *o*-фенилендиамин с гликолевой кислотой в указанных условиях [242].



В литровой круглодонной колбе кипятят с обратным холодильником 54,0 г (0,5 моль) *o*-фенилендиамин (примечание) и 57,0 г (0,75 моль) гликолевой кислоты в 500 мл 4 н. HCl в течение 3,5 ч. Раствор, не охлаждая, разбавляют 250 мл воды и кипятят с активированным углем 5—10 мин. После отделения угля фильтрат охлаждают и подщелачивают 22%-ным NH₄OH. Кристаллический продукт отфильтровывают, промывают ледяной водой (3×25 мл) и

перекристаллизовывают из воды. Получается 60,0 г (81%) бесцветных игл с $T_{пл}$ 171—172° С.

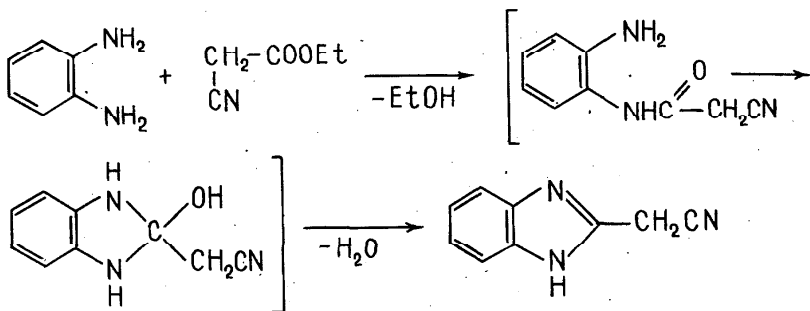
УФ спектр (вода), λ_{max} (lg ϵ): 243,5 (3,76), 272,5 (3,83), 279 нм (3,78). ИК спектр (ваз. масло): 1585, 1615 (кольцо), 3250 $см^{-1}$ (NH, OH).

Примечание

o-Фенилендиамин следует использовать хорошего качества, так как при проведении синтеза с техническим диамином требуется многократная очистка продукта кипячением с новыми порциями активированного угля, что значительно уменьшает выход карбинола.

2-Цианометилбензимидазол

При кипячении *o*-фенилендиамина с цианоуксусным эфиром первоначально происходит атака аминогруппой сложноэфирной группировки с образованием амида, который в условиях реакции циклизуется до 2-цианометилбензимидазола [243].



Смесь 32,4 г (0,3 моль) *o*-фенилендиамина и 50 мл (0,47 моль) свежеперегнанного цианоуксусного эфира кипятят в круглодонной колбе с обратным холодильником 4,5 ч. Затем из красновато-коричневого реакционного раствора отгоняют спирт, воду и часть непрореагировавшего эфира (около 12—15 мл). Смесь охлаждают, закристаллизовавшуюся массу обрабатывают 60—70 мл диэтилового эфира, осадок отфильтровывают, промывают охлажденным спиртом (20 мл) и эфиром. После перекристаллизации из воды (10 г из 230 мл) с применением активированного угля выделяются слегка желтоватые призмы с $T_{пл}$ 210—211° С.

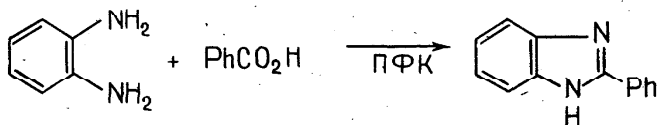
Выход 28,8—31,2 г (61—66%) (примечание). ИК спектр (ваз. масло): 2260 $см^{-1}$ ($C\equiv N$). Спектр ПМР (CF_3COOH): 4,33 (с., CH_2); 7,33 м. д. (м., H-4—7).

Примечание

Реакцию *o*-фенилендиамина с цианоуксусным эфиром можно проводить в среде кипящего анилина [244], *o*-хлорбензола [245] или ксилола [246]. Выходы 2-цианометилбензимидазола 65—70%. Аналогично получены 2-цианометилбензимидазолы, содержащие в бензольном кольце заместители: Cl, NO₂, NH₂, OMe, OEt [247], Me [246] и др.

2-Фенилбензимидазол

В условиях методики Филлипс (см. с. 80) получить 2-фенилбензимидазол не удается [248]. Однако использование полифосфорной кислоты в качестве дегидратирующего средства при взаимодействии *o*-фенилендиамина и бензойной кислоты приводит к хорошим результатам: выход сырого 2-фенилбензимидазола составляет 95% [249].



Смешивают 10,8 г (0,1 моль) *o*-фенилендиамина и 12,2 г (0,1 моль) бензойной кислоты с 50 г ПФК. Образовавшуюся пасту медленно нагревают при перемешивании до 190—200° С и полученный раствор выдерживают при этой температуре 2—3 ч. Затем массу охлаждают до 100° С и выливают тонкой струйкой в 50 мл энергично перемешиваемой воды. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды и обрабатывают избытком 10%-ного раствора карбоната натрия. Сырой 2-фенилбензимидазол отфильтровывают, промывают водой и сушат при 100° С.

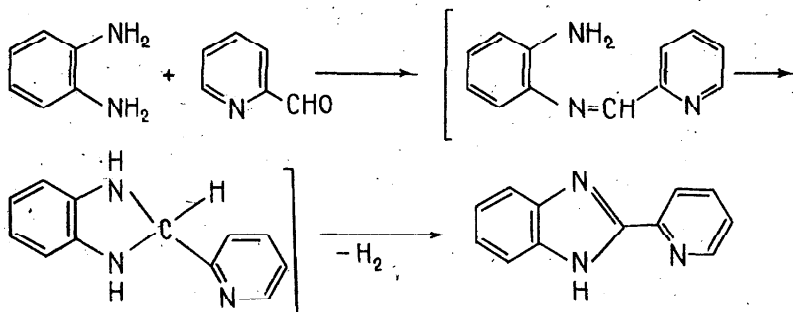
Выход 18,5 г (95%). После перекристаллизации из спирта или 30%-ного водного спирта получают 15,5 г белоснежных кристаллов с $T_{\text{пл}}$ 294—295,5° С. По данным [250], $T_{\text{пл}}$ 290° С, а по данным [251]—284—286° С (прим. 1—3).

Примечания

1. Метод конденсации в ПФК применяется для синтеза самых разнообразных 2-арилбензимидазолов, 2-арилбензтиазолов и 2-арилбензоксазолов [249].
2. В работе [250] показано, что при нагревании эквимольных количеств *o*-фенилендиамина и бензойной кислоты в запаянных ампулах (180—185° С, 40 мин) в присутствии 25%-ного раствора HCl 2-фенилбензимидазол образуется с выходом 95%.
3. Взаимодействие *o*-фенилендиамина и бензальдегида в присутствии нитробензола также ведет к 2-фенилбензимидазолу (выход 80%) [251]. Хорошие результаты получены при взаимодействии *o*-фенилендиамина с бисульфитным аддуктом бензальдегида. Предполагается, что окислителем промежуточно образующегося бензимидазолина в этом случае является бисульфит-ион [252].

2-(2-Пиридил)бензимидазол

Взаимодействие *о*-фенилендиамина с пиридин-2-альдегидом в среде нитробензола ведет к 2-(2-пиридил)бензимидазолу. Реакция протекает через промежуточное образование основания Шиффа, циклизующегося в бензимидазолин, окисление которого нитробензолом и дает 2-(2-пиридил)бензимидазол [251].



Смесь 5,4 г (0,05 моль) *о*-фенилендиамина и 5,4 г (0,05 моль) пиридин-2-альдегида [175] в 20 мл нитробензола (Тяга!) нагревают с обратным воздушным холодильником в течение 30 мин до температуры кипения и затем выдерживают при этой температуре 5 мин. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок 2-(2-пиридил)-бензимидазола отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного спирта.

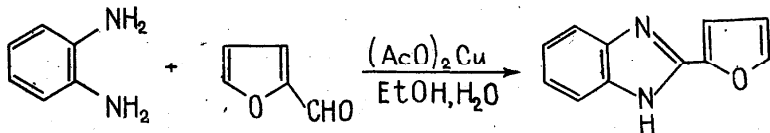
Выход 3,4—3,9 г (35—40%). Белоснежные кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 210—212° С. ИК спектр (CHCl_3): 1565, 1593 (кольцо), 3240 (NH связ.); 3440 см^{-1} (NH своб.).

Примечание

При взаимодействии *о*-фенилендиамина с пиридин-2-альдегидом в спирте в присутствии ацетата меди 2-(2-пиридил)бензимидазол образуется с выходом 50% [253]:

2-(2-Фурил)бензимидазол

Нагревание *о*-фенилендиамина, фурфурола и ацетата меди в водном спирте ведет к 2-фурилбензимидазолу (метод Вейденхагена) [253]. Полагают, что роль ацетата меди заключается в дегидрировании промежуточно образующегося бензимидазолина (ср. с механизмом предыдущего синтеза).



В круглодонную литровую колбу, снабженную обратным холодильником, вносят раствор 13 г (0,12 моль) *о*-фенилендиамина в 150 мл этанола и раствор 21,8 г (0,12 моль) ацетата меди в 250 мл воды, затем прибавляют 11,5 г (0,12 моль) свежеперегнанного фурфурола и нагревают смесь 2 ч на кипящей водяной бане. Образовавшийся светло-коричневый осадок медного комплекса отфильтровывают и суспендируют в 100 мл этанола. Для его разложения в полученную суспензию в течение 2 ч пропускают сильный ток сероводорода (Тяга!). Избыток H_2S удаляют нагреванием смеси на водяной бане, сульфид меди отфильтровывают из горячего раствора и промывают на фильтре кипящим спиртом. Фильтраты объединяют, упаривают до половины объема, охлаждают и сильно разбавляют холодной водой. Выпавший осадок 2-фурилбензимидазола отделяют, промывают водой и сушат при 100—110° С.

Выход 16,5 г (75%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 285—286° С (из 50%-ного этанола) (прим. 1, 2).

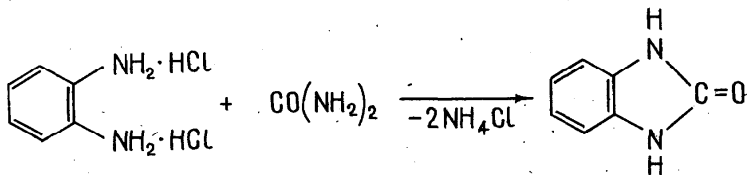
Примечания

1. Нагревание основания Шиффа, полученного при взаимодействии эквимольных количеств *о*-фенилендиамина и фурфурола, в нитробензоле приводит к 2-фурилбензимидазолу (выход 73%, $T_{пл}$ 287° С) [251].

2. 2-Фурилбензимидазол получен также конденсацией *о*-фенилендиамина с иминоэфиром пирролисовой кислоты (выход 80%, $T_{пл}$ 290—292° С [254] и с фурфуриниденацетофеноном (выход 72%) [255].

2-Бензимидазолон

При нагревании смеси солянокислого *о*-фенилендиамина и мочевины образуется 2-бензимидазолон [256]. Согласно принятой точке зрения на механизм подобных циклизаций [257], первая стадия реакции — образование 2-уреидоанилина. В результате термоллиза последнего образуется 2-изоцианоанилин, который циклизуется в конечный продукт за счет внутримолекулярного присоединения аминогруппы к группе $N=C=O$.



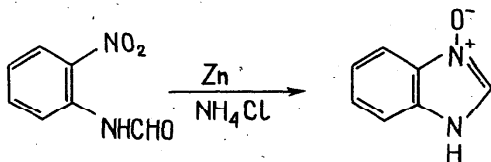
В ступке тщательно растирают 27,2 г (0,15 моль) солянокислого *о*-фенилендиамина с 10,8 г (0,18 моль) мочевины, смесь переносят в термостойкий стакан и нагревают на силиконовой бане до 150° С. Вначале масса расплавляется, но через некоторое время вновь затвердевает. Плав охлаждают, растирают в ступке и раство-

ряют в теплом разбавленном растворе едкого натра. Раствор кипятят с активированным углем, фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой. Выпавший в виде мелких слегка желтоватых листочков бензимидазолон отфильтровывают и промывают водой.

Выход 17,7 г (88%). $T_{пл}$ 308°С (из спирта). ИК спектр (ваз. масло): 1720 (C=O), 2400—3250 $см^{-1}$ (NH).

N-оксид бензимидазола

В отличие от пиридина и других азинов (см. главу 2), бензимидазол при действии перекисей не дает N-оксида. N-оксид бензимидазола получают путем восстановительной циклизации *о*-нитроформанилида [258] действием цинковой пыли в присутствии хлористого аммония. Полагают, что в качестве промежуточного продукта в этой реакции образуется соответствующий фенилгидроксиламин, который и подвергается циклизации. Обзоры по N-оксидам имидазола и бензимидазола см. [161, 259].



В трехгорлую литровую колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещают 20 г (0,12 моль) *о*-нитроформанилида (прим. 1) и 600 мл 50%-ного водного этанола. К полученному раствору прибавляют 10 г (0,19 моль) хлорида аммония и затем порциями при интенсивном перемешивании присыпают 50 г (0,76 моль) цинковой пыли (прим. 2). Реакционную смесь кипятят при интенсивном перемешивании 3 ч, после чего фильтруют горячей. Сероватый осадок промывают на фильтре горячим этанолом (3 × 30 мл) и высушивают. Для выделения N-оксида бензимидазола осадок измельчают в ступке и суспендируют в 250 мл 10%-ного водного раствора аммиака. В полученную суспензию пропускают ток сероводорода (Тяга!) в течение 30 мин, сульфид цинка отфильтровывают, фильтрат переносят в фарфоровую чашку и упаривают досуха на водяной бане. Остаток очищают перекристаллизацией из этанола, получая 7 г (44%) бесцветных игл N-оксида бензимидазола, которые плавятся при 215°С с разложением.

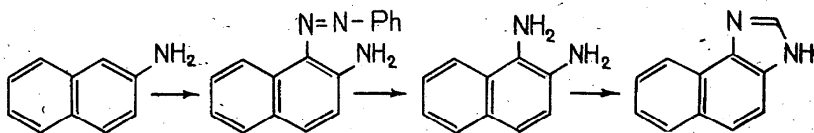
Примечания

1. *о*-Нитроформанилид получают кипячением *о*-нитроанилина с 2—3-кратным количеством 99,5%-ной муравьиной кислоты в течение 15—20 ч [260].

2. Цинковую пыль следует брать свежеприготовленную. Если она долго хранилась и потеряла активность, ее активируют (см. с. 8.).

Нафто[1, 2-d]имидазол

2-Нафтиламин легко вступает в реакцию азосочетания по положению 1. Восстановление образующегося при этом азокрасителя приводит к 1,2-диаминонафталину. Последний циклизуется с муравьиной кислотой в нафто[1, 2-d]имидазол [261—263].



1, 2-Диаминонафталин. К охлажденному до 0°C раствору 50 г (0,54 моль) анилина в 250 мл разбавленной HCl (1:1) постепенно добавляют холодный ($0-5^{\circ}\text{C}$) раствор 36 г (0,52 моль) нитрита натрия в 25 мл воды. Полученный диазораствор приливают при перемешивании к раствору 71,5 г (0,5 моль) 2-нафтиламина (примечание) в 500 мл 93%-ного спирта, поддерживая при этом температуру реакционной смеси около 40°C . Затем в раствор вносят 23 г кристаллического ацетата натрия, смесь охлаждают и выпавший красный осадок 1-фенилазо-2-нафтиламина отфильтровывают.

В трехгорлую литровую колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 20 г азосоединения и 600 мл разбавленной уксусной кислоты (1:5). Смесь нагревают до кипения и в кипящий раствор при перемешивании порциями вносят цинковую пыль до перехода красной окраски раствора в оранжевую. Кипящий раствор фильтруют в раствор (330 мл) разбавленной серной кислоты (1:10). Выпадающие при этом розоватые кристаллы сернокислой соли 1,2-нафтилендиамина по охлаждении отфильтровывают, промывают холодной разбавленной серной кислотой. Полученный сульфат суспендируют в 500 мл воды и обрабатывают при охлаждении концентрированным водным аммиаком до pH 9. Белый осадок диамина отфильтровывают и промывают холодной водой до тех пор, пока промывные воды не будут показывать нейтральную реакцию. Продукт сушат в вакуум-эксикаторе.

Выход 9 г (70%). $T_{\text{пл}} 97^{\circ}\text{C}$.

В реакцию циклизации 1,2-нафтилендиамин можно вводить как в виде основания, так и сернокислой соли.

Нафто[1, 2-d]имидазол. Смесь 7 г (0,02 моль) сернокислого 1,2-нафтилендиамина (или 3,2 г свободного диамина), 50 мл 85%-ной муравьиной кислоты и 2 мл конц. HCl , помещенную в круглодонную колбу с обратным холодильником, кипятят 3 ч. Затем массу разбавляют вдвое водой и кипятят с активированным углем (15 мин). После отделения угля фильтрат нейтрализуют аммиаком до pH 8—9. Белые кристаллы нафто[1, 2-d]имидазола отфильтровывают, про-

мывают водой и перекристаллизовывают из водного этанола (1:1). Сушат при 90—100° С.

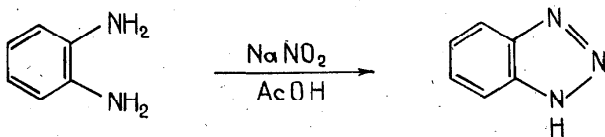
Бесцветные ромбические призмы с $T_{пл}$ 178—179° С. Выход 2,9 г (85%). УФ спектр (вода, рН 9,2); λ_{max} (lg ϵ): 222 (4,54); 240 (4,57); 273 (3,63); 279 (3,65); 313 (3,46); 319 (3,38); 326 нм (3,54).

Примечание

2-Нафтиламин — сильный канцероген, поэтому работать с ним надо под тягой и в перчатках.

Бензотриазол

При действии азотистой кислоты на *о*-фенилендиамин в среде разбавленной уксусной кислоты образуется бензотриазол [12, 264]. О химии бензотриазола см. обзор [230].



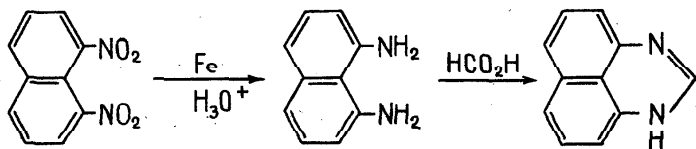
К раствору 5,4 г (0,05 моль) *о*-фенилендиамина в смеси 12 мл ледяной уксусной кислоты и 25 мл воды, помещенному в стакане емкостью 250 мл, добавляют при перемешивании раствор 3,5 г (0,05 моль) нитрита натрия в 10 мл воды. Происходит самопроизвольное разогревание реакционной смеси, температура ее достигает примерно 70° С, и окраска становится оранжево-красной. Раствор охлаждают на ледяной бане и нейтрализуют добавлением 2 н. NH_4OH до рН 7, продолжая перемешивать смесь до выпадения кристаллического осадка. Коричневый осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой (1×25 мл) и сушат при 70—80° С, а затем перекристаллизовывают из бензола (на 1 г вещества расходуется около 5 мл бензола) с применением активированного угля.

Выход 4,0—4,6 г (67—77%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 98—99° С. Бензотриазол можно также очистить перегонкой в вакууме, собирая фракцию с $T_{кип}$ 156—159° С (2 мм рт. ст.) [265]. Спектр ПМР (ацетон): 7,37 (м., Н-5,6); 7,96 (м., Н-4,7); 12,86 м. д. (NH).

Перимидин

1,8-Диаминанафталин легко реагирует с муравьиной кислотой, образуя перимидин [266] — один из наиболее доступных пери-конденсированных гетероциклов. Эта реакция с другими карбоновыми кислотами протекает значительно хуже, поэтому 2-замещенные перимидины получают взаимодействием 1,8-диаминанафталина с ангид-

ридами и хлорангидридами кислот, а также с альдегидами (см. ниже синтез 2-фенилперимидина). Обзор по химии перимидина см. [267].



1,8-Диаминонафталин (прим. 1). В трехгорлую литровую колбу, снабженную обратным холодильником и хорошо действующей мешалкой, помещают 80 г железного порошка (прим. 2), 4 мл ледяной уксусной кислоты и 300 мл насыщенного водой *n*-бутанола (прим. 3). Интенсивно перемешиваемую смесь нагревают до кипения, затем нагревание прекращают и в смесь порциями вносят 60 г 1,8-динитронафталина (прим. 4) со скоростью, достаточной для поддержания равномерного кипения. По окончании прибавления всего количества нитросоединения смесь перемешивают при кипении еще 2—3 ч, после чего восстановление практически заканчивается. Затем прибавляют 4 мл 40%-ного раствора NaOH, перемешивают 5 мин, фильтруют раствор горячим, железный шлам промывают 50 мл *n*-бутанола. Из фильтрата под уменьшенным давлением (удобен ротационный испаритель) отгоняют воду и бутанол, а остаток перегоняют в вакууме. 1,8-Диаминонафталин перегоняется при 180—190° С (10 мм рт. ст.), образуя розовую кристаллическую массу (прим. 5).

Выход около 32 г. $T_{\text{пл}}$ 65° С. При хранении с доступом воздуха диамин постепенно темнеет, длительно хранившийся продукт имеет совершенно черный цвет. Перед использованием такой продукт необходимо перегнать.

Перимидин. 1,8-Диаминонафталин (7,9 г, 0,05 моль) кипятят 1 ч с 15 мл муравьиной кислоты. Смесь разбавляют вдвое водой, кипятят 2—3 раза с активированным углем, фильтрат охлаждают и нейтрализуют 25%-ным раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, хорошо промывают холодной водой и высушивают на воздухе, размазывая его тонким слоем на поверхности стеклянной пластинки (прим. 6).

Выход близок к количественному. Перимидин представляет собой желто-зеленые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 224—225° С (из этанола) (прим. 7). УФ спектр (метанол), λ_{max} ($\lg \epsilon$): 235 (4,50), 330 (4,11), 400 нм (плечо, 3,10). ИК спектр (CHCl_3): 1600, 1620 (C=C), 1640 (C=N), 3440 см^{-1} (NH). Спектр ПМР (ацетон): 6,44 (кв., H-4,9); 7,05 (м., H-5—8); 7,28 м. д. (с., H-2); $J_{45}=J_{89}=7,4$; $J_{46}=J_{79}=1,0$; $J_{56}=J_{78}=8,4$ Гц.

Примечания

1. Настоящая методика предложена В. М. Стояновым. Она отличается от классической методики восстановления 1,8-динитронафталина [268] заменой ксилола на *n*-бутанол, что несколько удобнее.

2. Успех синтеза 1,8-диаминонафталина сильно зависит от качества порошкообразного железа.

3. Для получения насыщенного водой бутанола его взбалтывают в делительной воронке с равным объемом воды, после чего спиртовой слой отделяют.

4. 1,8-Динитронафталин по возможности не должен содержать значительного количества (более 10%) 1,5-динитронафталина. Методы разделения этих изомеров известны [268, 269].

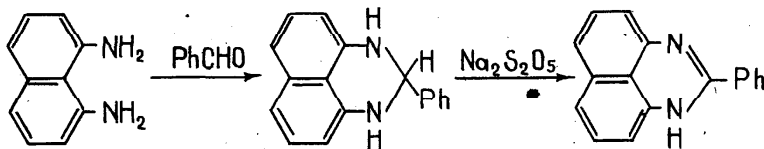
5. Если перегонку проводить в атмосфере инертного газа, можно получить диамин в виде почти бесцветной парафинообразной массы.

6. Ввиду мелкокристалличности перимидина даже хорошо отжатый на фильтре продукт содержит значительное количество воды. При высушивании в сушильном шкафу сырой продукт окисляется. Указанная в методике процедура высушивания, применяемая на кафедре органической химии РГУ, является наиболее удобной.

7. Перимидин довольно плохо подвергается перекристаллизации, поэтому для получения чистого препарата лучше всего вводить в реакцию как можно более качественный 1,8-диаминонафталин.

2-Фенилперимидин

1,8-Диаминонафталин чрезвычайно легко реагирует с альдегидами, образуя соответствующие 2,3-дигидроперимидины (реакция пригодна для количественного определения альдегидов) [270]. Дегидрирование 2,3-дигидроперимидинов пиросульфитом натрия приводит к 2-замещенным перимидинам [271]. Обе стадии можно проводить в одной колбе или же объединить, взяв не сам альдегид, а его бисульфитное производное [272] (прибавление пиросульфита натрия в последнем случае не нужно). См. обзор [267].



2-Фенил-2,3-дигидроперимидин [270]. Смесь 15,8 г (0,1 моль) 1,8-диаминонафталина и 10,6 г (0,1 моль) свежеперегнанного бензальдегида в 100 мл спирта выдерживают при комнатной температуре 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного спирта.

Выход 19,7 г (80%). Бесцветные кристаллы с $T_{\text{пл}} 102^\circ \text{C}$ (из спирта). ИК спектр (CHCl_3): 1598 ($\text{C}=\text{C}$), 3395 cm^{-1} (NH); (ваз. масло): 1595 ($\text{C}=\text{C}$), 3350, 3370 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР (CDCl_3): 4,35 (с., NH); 5,32 (с., H-2); 6,33 (кв., H-4,9); 7,0—7,3 м. д. (м., H-5—8, C_6H_5).

2-Фенилперимидин [271]. Смесь 2,46 г (0,01 моль) 2-фенил-2,3-дигидроперимидина, 1,9 г (0,01 моль) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 75 мл этанола

и 25 мл воды кипятят 2 ч. Раствор фильтруют горячим, фильтрат вдвое разбавляют водой и выпавшие кристаллы через некоторое время отфильтровывают, промывая на фильтре водой. Выход сырого продукта 2,2—2,3 г (90—94%). При необходимости его перекристаллизовывают из водного этанола.

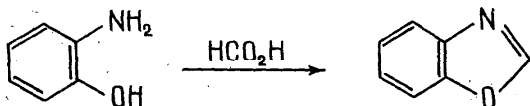
2-Фенилперимидин — оранжевые кристаллы с $T_{пл}$ 183—184° С (примечание). УФ спектр (метанол), λ_{max} (lg ϵ): 235 (4,62), 347 (4,18), 430 нм (2,87). ИК спектр ($CHCl_3$): 1583, 1605 (C=C); 1640 (C=N), 3435 cm^{-1} (NH).

Примечание

2-Фенилперимидин может быть также получен с высоким выходом путем дегидрирования 2-фенил-2, 3-дигидроперимидина серой [273], палладием на угле [274] или путем взаимодействия 1, 8-диаминонафталина с ангидридом бензойной кислоты [275].

Бензоксазол

Бензоксазолы получают обычно взаимодействием *o*-аминофенола с карбоновыми кислотами и их производными. Так, при нагревании *o*-аминофенола с муравьиной кислотой образуется бензоксазол. Обзор по химии бензоксазола см. [198, с. 340—367].



В круглодонной колбе емкостью 100 мл кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч смесь 36 г (0,33 моль) *o*-аминофенола и 20 мл (0,52 моль) 99,5%-ной муравьиной кислоты. Затем, заменив обратный холодильник насадкой Вюрца с нисходящим холодильником, реакционную смесь перегоняют, собирая фракцию с $T_{кип}$ 140—210° С. Дистиллят встряхивают с насыщенным раствором поташа для нейтрализации избытка кислоты. Бензоксазол экстрагируют эфиром (50 мл), вытяжку сушат поташом, растворитель отгоняют и остаток перегоняют, собирая фракцию с $T_{кип}$ 181—183° С.

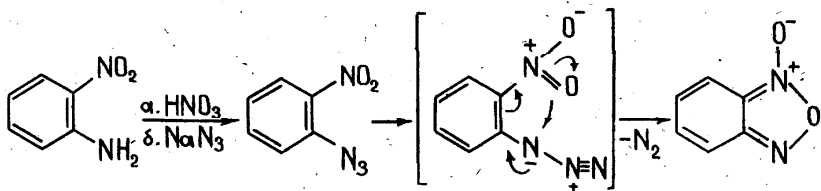
Бензоксазол перегоняется в виде почти бесцветной жидкости (d_4^{20} 1,1754). Выход 16,2 г (41%). При длительном хранении бензоксазол образует крупные бесцветные призмы с $T_{пл}$ 30—31° С. УФ спектр (этанол), λ_{max} (lg ϵ): 231 (3,90), 263 (3,38), 270 (3,53), 276 нм (3,51).

Примечание

Бензоксазол и его 2-алкилзамещенные получают с выходами до 80% при нагревании *o*-аминофенола с эфирами алифатических ортокислот в присутствии конц. H_2SO_4 [276]. Методика синтеза 2-метилбензоксазола из *o*-аминофенола и уксусного ангидрида приведена в [237, с. 183].

Бензо-2, 1, 3-оксадиазол-1-оксид (бензофуроксан)

Бензофуроксан образуется с хорошим выходом при термическом разложении *o*-нитрофенилазида [277, 278]. Механизм реакции обсужден в работе [279]. Обзоры по фуроксанам см. [280—283; 230, с. 479].



***o*-Нитрофенилазид.** В 100 мл разбавленной соляной кислоты (1:3) вносят 6,9 г (0,05 моль) тщательно растертого *o*-нитроанилина, перемешивают суспензию 5 мин, охлаждают до 0° С на ледяной бане и добавляют к ней раствор 3,8 г (0,055 моль) нитрита натрия в 20 мл воды. Смесь перемешивают при 0° С в течение 15 мин, небольшое количество нерастворившегося амина отфильтровывают, а полученный прозрачный раствор диазонийхлорида при перемешивании приливают к раствору 5 г (0,077 моль) азидата натрия (Очки! Тяга!) и 60 г ацетата натрия в 150 мл воды. Выпавшие бледно-желтые кристаллы *o*-нитрофенилазида отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат в вакуум-эксикаторе над конц. H₂SO₄.

$T_{пл}$ 53—54° С. Выход 7,5—8,0 г (91,5—97,5%). Продукт реакции достаточно чист и используется на следующей стадии без дополнительной очистки.

Бензо-2, 1, 3-оксадиазол-1-оксид. В трехгорлой колбе емкостью 250 мл, снабженной обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, нагревают до 100° С 70 мл ксилола и прибавляют к нему по каплям за 15 мин раствор 3,3 г (0,02 моль) *o*-нитрофенилазида в 30 мл ксилола. Смесь нагревают при 100° С еще 2 ч, затем ксилол отгоняют под уменьшенным давлением до объема около 10 мл. Маслянистый остаток растирают с 60 мл петролейного эфира ($T_{кип}$ 40—60° С) до полной кристаллизации, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром (4×50 мл). После перекристаллизации из 50%-ного водного этанола (~6 мл на 1 г вещества) бензофуроксан получают в виде бледно-желтых призм с $T_{пл}$ 70—71° С.

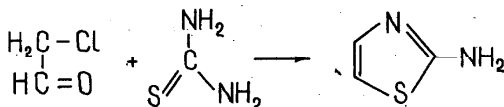
Выход 2,2—2,5 г (81—91%).

Примечание

Бензофуроксан можно также получать окислением *o*-нитроанилина гипохлоритом натрия. Выход 80—93% [284, 285].

2-Аминотиазол

Общим методом синтеза 2-аминотиазолов является взаимодействие тиомочевины с α -галогенкарбонильными соединениями (см. обзоры [202, с. 395—583; 286]). Так, при нагревании тиомочевины с хлоруксусным альдегидом получают 2-аминотиазол [287].



В фарфоровой ступке тщательно растирают 17,5 г (0,1 моль) кристаллического димергидрата хлорацетальдегида (прим. 1) с 15,2 г (0,2 моль) тиомочевины. Смесь переносят в коническую колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, добавляют 2—3 капли конц. HCl и осторожно нагревают на водяной бане до 30—35° С. Через 5—10 мин начинается экзотермическая реакция и смесь расплавляется. После окончания реакции содержимое колбы нагревают 1 ч при 70—75° С и охлаждают до 15—20° С. Спустя некоторое время образуется осадок гидрата гидрохлорида 2-аминотиазола в виде крупных бесцветных кристаллов, которые отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 30 г (96%). Для выделения основания полученный осадок гидрохлорида растирают в ступке с 8 г (0,2 моль) едкого натра, при этом смесь сначала слегка размягчается, потом вновь затвердевает. Через 2—3 ч полученную массу переносят в стакан и тщательно размешивают в течение 3—5 мин с 30 мл ледяной воды, охлаждают до 5° С и отфильтровывают красноватые кристаллы 2-аминотиазола, которые после высушивания на воздухе плавятся при 89—90° С.

Выход 18,4 г (92%). Чистое вещество представляет собой пластинки с $T_{\text{пл}}$ 91—93° С (из спирта). ИК спектр (CHCl_3): 1608 (кольцо), 3396, 3480 cm^{-1} (NH_2) (прим. 2).

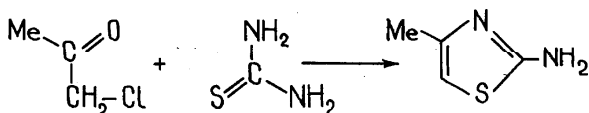
Примечания

1. Димергидрат хлорацетальдегида получают по [288]. Соединение является лакриматором, при попадании на кожу вызывает ожоги.

2. В [51, с. 200] описан синтез нитрата 2-аминотиазола с выходом 55%.

2-Амино-4-метилтиазол

2-Амино-4-метилтиазол получают нагреванием тиомочевины с хлорацетоном [21, с. 40].



В трехгорлую колбу емкостью 0,5 л. снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 76 г (1 моль) тиомочевины и 200 мл воды. К полученной суспензии в течение 30 мин прибавляют при перемешивании 80 мл (1 моль) хлорацетона (Слезоточив! Тяга!). По мере протекания реакции тиомочевина растворяется и температура реакционной массы повышается. Образующийся желтый раствор кипятят 2 ч, охлаждают и выделяют 2-амино-4-метилтиазол прибавлением твердой NaOH при охлаждении и слабом перемешивании (прим. 1). После растворения щелочи перемешивание прекращают и через 20—30 мин верхний слой маслянистой жидкости отделяют, а водный экстрагируют эфиром (3×100 мл) (прим. 2). Темно-красное масло и эфирные вытяжки объединяют, высушивают 30 г твердого NaOH и фильтруют на складчатом фильтре для отделения небольшого количества смолы, присутствующей в растворе. Эфир отгоняют на водяной бане, остаток перегоняют в вакууме. После отделения небольшого предгона собирают 2-амино-4-метилтиазол, перегоняющийся при 117—120° С (8 мм рт. ст.).

Выход 80 г (70%). Соединение при стоянии образует почти бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 44—45° С.

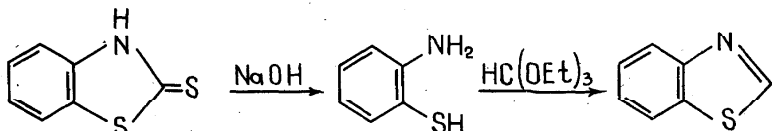
Примечания

1. Следует избегать сильного перемешивания, так как возможно образование устойчивой эмульсии.

2. Если выпадает неорганический осадок или образуется эмульсия, в колбу добавляют немного льда и воды. При этом, как правило, происходит расслаивание.

Бензотиазол

При нагревании *о*-аминотиофенола с ортомуравьиным эфиром в присутствии каталитического количества серной кислоты образуется бензотиазол [276]. *о*-Аминотиофенол получают путем расщепления бензотиазолин-2-тиона (каптакса) щелочью при высокой температуре [160, с. 34]. О химии бензотиазола см. обзор [202, с. 395—583].



о-Аминотиофенол (прим. 1). В железный стакан емкостью 0,5 л, снабженный железной мешалкой, помещают 150 г едкого кали (прим. 2) и 12 мл воды. Стакан ставят на электроплитку, нагревают до 240—250° С (прим. 3) и при перемешивании небольшими порциями вносят 50 г (0,3 моль) каптакса в течение 25—30 мин; каждую новую порцию добавляют после полного растворения пре-

дыдущей и исчезновения пены. По окончании прибавления каптакса реакционную массу нагревают еще 10—15 мин при 245—255° С, при этом окраска смеси переходит в темно-коричневую. Нагревание прекращают и, дав смеси остыть до 200° С, при перемешивании осторожно по стенке приливают 150 мл воды за 10 мин. Образовавшийся раствор с температурой 115—120° С фильтруют на предварительно нагретой воронке Бюхнера. Фильтрат переносят в литровую колбу и охлаждают до комнатной температуры. Затем в колбу вносят 150 г крупных кусков льда и осторожно подкисляют конц. HCl до pH 5—6, на что расходуется около 200 мл кислоты (прим. 4). К полученному раствору прибавляют 15—20 г бикарбоната натрия и экстрагируют его бензолом (4×50 мл) (прим. 5). Вытяжку высушивают потащом, бензол отгоняют, остаток фракционируют в вакууме. *o*-Аминотиофенол перегоняется при 116—118° С (8 мм рт. ст.) в виде желтоватой жидкости, которая при стоянии образует кристаллы с $T_{пл}$ 26° С.

Выход 25—27 г (67—72%).

Бензотиазол. В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную дефлегматором с нисходящим холодильником, помещают 22 г (0,176 моль) *o*-аминотиофенола, 41,6 мл (0,25 моль) ортомуравьиного эфира и 4—5 капель конц. H₂SO₄. Колбу нагревают на масляной бане, медленно повышая температуру, при 115—130° С начинает отгоняться спирт. Баню нагревают до 170—180° С в течение 1 ч. за это время отгоняется 31 мл жидкости. Реакционную смесь продолжают нагревать еще 45 мин при 175—185° С, после чего фракционируют в вакууме. Бензотиазол перегоняется при 131° С (34 мм рт. ст.) в виде почти бесцветной жидкости.

Выход 16—17 г (67—71%) (прим. 6).

Примечания

1. Синтез следует проводить под тягой, пользуясь резиновыми перчатками и защитными очками. Внимание: *o*-аминотиофенол обладает неприятным сильным запахом, а при попадании на кожу способен вызывать экзему!

2. Едкое кали не должно содержать значительных примесей карбонатов, которые, вызывая вспенивание, затрудняют проведение реакции.

3. Температуру измеряют периодически, отключая мешалку и погружая шарик термометра в реакционную смесь. Можно использовать термометр в железной гильзе, постоянно погруженной в реакционную массу.

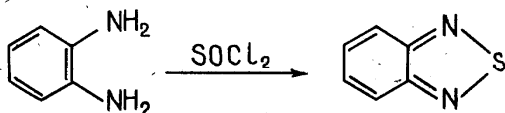
4. Соляная кислота должна быть свободна от примесей солей железа. Подкисление ведут, прибавляя HCl порциями по 5—7 мл и поддерживая температуру не выше 35° С.

5. При образовании взвеси, мешающей разделению слоев во время экстрагирования, ее следует профильтровать через вату, смоченную водой.

6. Приведенная методика позволяет получать 2-метил- и 2-этилбензотиазолы с высокими выходами. Бензотиазол может быть также получен с выходом 20% при кипячении диметиланилина с серой [289].

Бензо-2, 1, 3-тиадиазол

При длительном нагревании *o*-фенилендиамин с тионилхлоридом в сухом толуоле образуется бензо-2, 1, 3-тиадиазол (пиазтиол) [12, 290, 291]. О химии бензо-2, 1, 3-тиадиазола см. обзор [292].



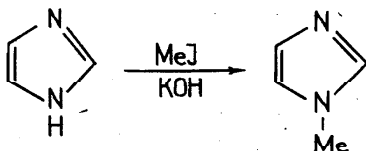
В круглодонную полулитровую колбу помещают 21,6 г (0,2 моль) чистого *o*-фенилендиамин и 400 мл сухого толуола. К полученному раствору порциями добавляют 60 мл (0,8 моль) свежеперегнанного тионилхлорида (Тяга!). Колбу закрывают обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой, реакционную смесь кипятят 10 ч, при этом выпавший первоначально желтый осадок через 2 ч переходит в раствор. По окончании кипячения обратный холодильник заменяют дефлегматором с нисходящим холодильником и отгоняют толуол вместе с избытком тионилхлорида. Маслообразный остаток фракционируют. Бензо-2, 1, 3-тиадиазол переходит при 79—80° С (5 мм рт. ст.) или 208—210° С при атмосферном давлении в виде бесцветного масла, которое быстро затвердевает. Продукт представляет собой желтое кристаллическое вещество с характерным неприятным запахом, которое после перекристаллизации из смеси эфир — ацетон (1:1) плавится при 42—43° С, темнеет при длительном хранении.

Выход 14—16,2 г (51,5—59,5%).

3.2. Реакции по гетероатомам

1-Метилимидазол

Существует несколько общих методов алкилирования имидазолов, но лучшие результаты получены при алкилировании галоидными алкилами в присутствии щелочных агентов [4, 293]. Ниже приведена методика получения 1-метилимидазола действием небольшого избытка йодистого метила на имидазол в ацетоне в присутствии 40—50%-ного раствора щелочи.



В трехгорлую полулитровую колбу, снабженную мешалкой, холодильником и капельной воронкой, помещают раствор 59,4 г (0,9 моль) 85%-ного КОН в 50 мл воды и 150 мл ацетона, затем при энергичном перемешивании вносят 20,4 г (0,3 моль) имидазола. Через 10 мин смесь охлаждают до -3°C и добавляют к ней в течение 15—20 мин 20,6 мл (0,33 моль) йодистого метила. Затем охлаждение убирают, через 1 ч ацетоновый слой отделяют, водный слой экстрагируют ацетоном (2×20 мл). Ацетоновые растворы объединяют, растворитель отгоняют, остаток экстрагируют хлороформом (3×25 мл). Хлороформную вытяжку сушат безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с $T_{\text{кип}}$ 85— 90°C (2 мм рт. ст.).

Выход 1-метилимидазола, представляющего собой бесцветное или слегка желтоватое масло, 14,8—16 г (60—65%) (прим. 1, 2). n_D^{20} 1,4970; d 1,030. УФ спектр (вода), λ_{max} ($\lg \epsilon$): 210 нм (3,51). Спектр ПМР (CDCl_3): 3,68 (с., $-\text{CH}_3$); 6,9 (д., Н-5); 7,05 (д., 4Н); 7,43 м. д. (м., Н-2).

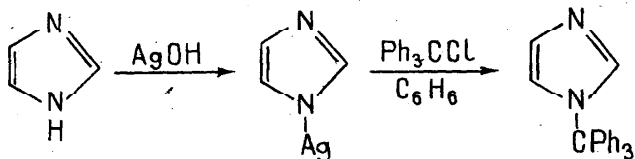
Примечания

1. В работе [294] предложено вести алкилирование имидазолов в ацетоне в присутствии порошкообразного КОН.

2. При алкилировании имидазола йодистым метилом в избытке 50%-ного водного раствора NaOH выход 1-метилимидазола составляет 55% [295]. Более высокие выходы получены при алкилировании в жидком аммиаке в присутствии амида натрия [296]. Метилирование имидазола йодистым метилом в спирте в присутствии этилата натрия (выход 64%) [297] или щелочи (выход 69%) [298] по данным, полученным на кафедре органической химии РГУ, дает менее удовлетворительные результаты. В работах [299, 300] предложено проводить N-алкилирование в двухфазной системе с использованием в качестве катализаторов краун-эфиров или четвертичных аммониевых солей.

1-Трифенилметилимидазол

При действии на серебряную соль имидазола тритилхлоридом образуется 1-трифенилметилимидазол [301]. Трифенилметильная группа является удобной защитной группировкой. Так, например, ее используют в синтезе 2-галогенимидазолов путем металлирования 1-трителимидазола по положению 2, обмена металла на галоген и снятия тритильной защиты [302].



Серебряная соль имидазола [303]. К раствору 20,4 г (0,3 моль) имидазола в 20 мл воды прибавляют раствор 51 г (0,3 моль) нитрата

серебра в 100 мл воды и 40 мл конц. NH_4OH . Суспензию выпавшей серебряной соли имидазола перемешивают 20 мин, фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме без доступа света.

Выход 52,5 г (количественный). Соль представляет собой сероватый высокоплавикий порошок, нерастворимый в обычных органических растворителях.

1-Трифенилметилимидазол [301]. В трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную механической мешалкой и водяным обратным холодильником, помещают 3,5 г (0,02 моль) тонконзмельченной серебряной соли имидазола и 60 мл абсолютного бензола. К полученной суспензии прибавляют при перемешивании 5,6 г (0,02 моль) свежеперегнанного трифенилметилхлорида и кипятят смесь 3 ч. Выпавший осадок AgCl отфильтровывают из горячей реакционной массы, промывают на фильтре горячим абсолютным бензолом. Растворитель из фильтрата отгоняют под уменьшенным давлением (можно использовать ротационный испаритель), а коричневый маслообразный остаток кристаллизуют из абсолютного ксилола с применением активированного угля, получая 1-трителимидазол в виде бесцветных игл с $T_{\text{пл}} 229\text{—}230^\circ\text{C}$.

Выход 1,7 г (27%) (прим. 1, 2).

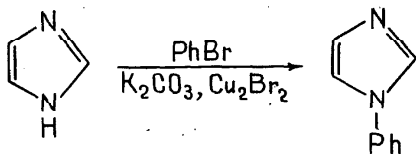
Примечания

1. При выполнении синтезов необходимо защищать реакционную смесь от света.

2. В работе [302] для приготовления 1-трителимидазола использовали модифицированную методику, основанную на прописи синтеза 1-толилсульфонилимидазола [304]. Выход конечного продукта не указан.

1-Фенилимидазол

Прямое арилирование имидазола и бензимидазола галогенарилами позволяет ввести в положение 1 имидазольного кольца различные арильные радикалы, в том числе не содержащие активирующие заместители [241, 305, 306]. Процесс обычно, за исключением использования динитробромбензола и пикрилхлорида, протекает при длительном [18—30 ч] кипячении реагентов в среде нитробензола в присутствии поташа и однобромистой меди. Выходы N-арил-имидазолов и бензимидазолов колеблются от 45 до 98% в зависимости от применяемого галогенарила. Ниже приведена методика синтеза 1-фенилимидазола арилированием имидазола с помощью бромбензола [305]. Имеется обзор по N-арилированию NH-гетероциклов [307].



В длинногорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл, снабженной обратным воздушным холодильником, кипятят в течение 20—25 ч смесь 4,1 г (0,06 моль) имидазола, 10,0 г (0,072 моль) тщательно измельченного безводного поташа, 0,4 г однобромистой меди, 18,8 г (0,12 моль) бромбензола и 40 мл безводного нитробензола (Ядовит! Тяга!). Затем реакционную массу охлаждают, подкисляют 30 мл конц. HCl (примечание) и отгоняют нитробензол с водяным паром. Водный раствор, оставшийся в перегонной колбе, упаривают под уменьшенным давлением до объема 50 мл и нейтрализуют водным раствором аммиака. Выделившееся масло экстрагируют 50 мл хлороформа, вытяжку сушат безводным поташом, растворитель отгоняют и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с $T_{\text{кип}}$ 153—154° С (23 мм рт. ст.).

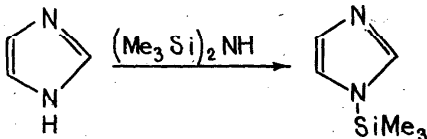
Выход 1-фенилимидазола, представляющего собой бесцветное масло, 5,5 г (64%). n_D^{25} 1,6025. УФ спектр (этанол), λ_{max} (lg ϵ): 236 нм (3,93). Спектр ПМР (CDCl₃): 7,2 (H-4); 7,26 (H-5); 7,42 (C₆H₅); 7,86 м. д. (H-2).

Примечание

Реакционную смесь перед отгонкой нитробензола необходимо подкислять, чтобы предотвратить перегонку 1-фенилимидазола, который также летуч с водяным паром.

1-Триметилсилилимидазол

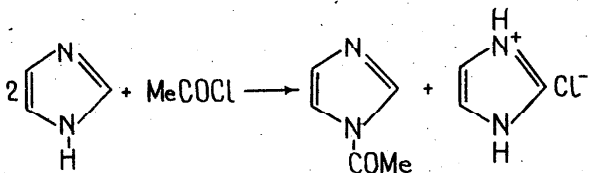
При действии на имидазол гексаметилдисилазана образуется 1-триметилсилилимидазол [308]. Триметилсилильная группа используется в гетероциклическом ряду в качестве защитной группировки. Кроме того, она легко замещается на другие лабильные заместители, например ацильные, что также используется в органическом синтезе.



В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 13,6 г (0,2 моль) имидазола и 24,2 г (0,15 моль) гексаметилдисилазана ($T_{\text{кип}}$ 125° С, d 0,765). Смесь кипятят на масляной бане 10 ч, после чего содержимое колбы разгоняют в вакууме. 1-Триметилсилилимидазол перегоняется при 90—91° С (12 мм рт. ст.) и представляет собой бесцветную жидкость. (n_D^{20} 1,4756, d 0,956). Выход 23,8 г (85%).

1-Ацетилимидазол

1-Ацилимидазолы могут быть получены действием хлорангидридов кислот на имидазол (см. обзоры [4, 293, 309, 310]). Так как они сравнительно неустойчивы и легко гидролизуются водой, ацилирование проводят в среде сухих инертных растворителей. В реакцию обычно вводят двойное количество имидазола, половина которого расходуется на связывание выделяющегося хлористого водорода [311].



К раствору 3,4 г (0,05 моль) имидазола в 100 мл сухого бензола прибавляют 2,0 г (0,025 моль) свежеперегнанного ацetylхлорида и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпавший осадок гидрохлорида имидазола отфильтровывают и из фильтрата в вакууме водоструйного насоса отгоняют бензол. Остаток, представляющий собой сырой 1-ацетилимидазол, обычно затвердевает. Соединение очищают перекристаллизацией из бензола или сублимацией при 70° С (20 мм рт. ст.).

Бесцветные иглы с $T_{\text{пл}}$ 103—104° С. Выход 2,2—2,5 г (80—91%) (прим. 1—3). ИК спектр (CCl_4): 1294, 1258 (C—N), 1747 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (CDCl_3): 2,62 (с., CH_3); 7,13 (м., H-4); 7,51 (т., H-5); 8,18 м. д. (м., H-2).

Примечания

1. При использовании в качестве ацилирующего агента уксусного ангидрида имидазол растворяют в небольшом его избытке, а затем отгоняют в вакууме образовавшуюся уксусную кислоту и избыток уксусного ангидрида. Выход количественный [312].

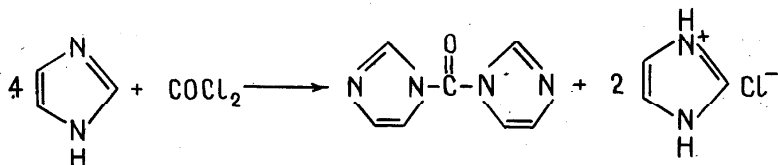
2. В аналогичных условиях идет и ацилирование бензимидазола [313].

3. 1-Ацилимидазолы являются высокоактивными ацилирующими агентами [314, 315], а также удобными промежуточными продуктами в синтезе 1-алкил- [316] и 5-ацилимидазолов [317].

N, N'-карбонилдиимидазол

При взаимодействии имидазола с фосгеном в соотношении 4:1 образуется N, N'-карбонилдиимидазол [318, 319], который находит широкое применение в органическом синтезе в качестве карбонилирующего реагента. Обзоры методов применения его см. [320, 321].

В двухгорлой колбе со шлифами емкостью 250 мл, снабженной механической мешалкой и хлоркальциевой трубкой, растворяют



10 г (0,147 моль) имидазола в 120 мл безводного тетрагидрофурана. В полученный раствор с помощью градуированной пипетки при перемешивании вносят 2,5 мл (0,037 моль) фосгена (Осторожно! Высокотоксичен! Тяга!), сжиженного с помощью охлаждающей смеси из твердой углекислоты и ацетона [322]. Выпавший гидрохлорид имидазола отфильтровывают на воронке Шотта без доступа влаги воздуха, промывают небольшим количеством безводного тетрагидрофурана. Из фильтрата под уменьшенным давлением (можно использовать ротационный испаритель) досуха отгоняют растворитель. Остаток представляет собой N, N'-карбонилдимидазол.

$T_{\text{пл}}$ 116—118° С. Выход 4,76—5,65 г (80—95%) (прим. 1, 2).

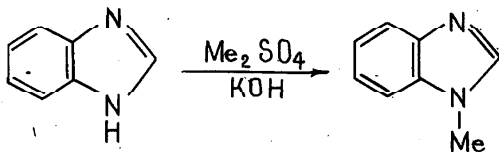
Примечания

1. Данная методика является улучшенным вариантом рецептуры, предложенной ранее Штабом [323]. Замечания по поводу последней содержатся и в работе [324].

2. N, N'-карбонилдимидазол может быть также получен с почти количественным выходом при действии фосгена на 1-триметилсилилимидазол [325].

1-Метилбензимидазол

Бензимидазолы, подобно имидазолам, легко алкилируются в щелочной среде. В качестве алкилирующих средств применяют как галлонидные алкилы, так и диалкилсульфаты (см. обзоры [4, 41, 293]). Ниже приведена методика метилирования бензимидазола диметилсульфатом [239, 248].



В трехгорлую литровую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром (не допускать герметичности прибора), помещают 59 г (0,5 моль) бензимидазола, 400 мл воды и 60 мл 35—40%-ного раствора NaOH. К смеси при энергичном перемешивании по каплям добавляют 47 мл (0,5 моль) диметилсульфата (прим. 1), следя, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 45° С. После прибавления всего диметилсульфата смесь

интенсивно перемешивают еще 3 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. На следующий день 1-метилбензимидазол экстрагируют хлороформом (3×100 мл). Хлороформную вытяжку сушат поташом, растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с $T_{\text{кип}} 170^\circ\text{C}$ (20 мм рт. ст.). 1-Метилбензимидазол получают после перегонки в виде бесцветного масла, которое при охлаждении быстро закристаллизовывается.

$T_{\text{пл}} 60\text{--}61^\circ\text{C}$ (из петroleйного эфира). Выход 46–53 г (70–80%) (прим. 2). Спектр ПМР (CDCl_3): 3,62 (с., CH_3); 7,17 (м., H-5–7); 7,57 (с., H-2); 7,7 м. д. (м., H-4); (CF_3COOH): 3,75 (с., CH_3); 7,35 (с., H-4–7); 8,50 м. д. (с., H-2).

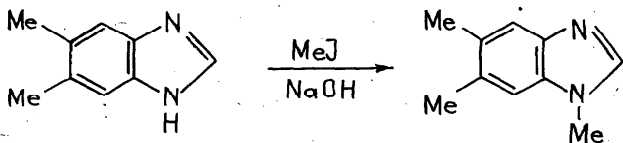
Примечания

1. Диметилсульфат очень ядовит и канцерогенен. Он оказывает на организм общее токсическое действие. Особенно необходимо остерегаться попадания его на кожу и в глаза, так как он вызывает тяжелые ожоги, омертвление кожи, рубцовые изменения роговицы и потерю зрения. Работать с диметилсульфатом надо только в хорошо действующем вытяжном шкафу, надевая защитные очки и перчатки.

2. 1-Метилбензимидазол может быть также получен алкилированием бензимидазола йодистым метилом в присутствии избытка щелочи без растворителя (выход 85%) [295], в спиртовой среде (выход 76%) [326] или в среде ацетона (выход 85%) [294].

1, 5, 6-Триметилбензимидазол

1, 5, 6-Триметилбензимидазол удобно получать алкилированием 5, 6-диметилбензимидазола йодистым метилом в избытке 50%-ного водного раствора щелочи в условиях, предложенных Пиларски для синтеза 1-алкилимидазолов и бензимидазолов [295].



В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, холодильником и термометром, помещают 14,6 г (0,1 моль) 5, 6-диметилбензимидазола и 30 мл 50%-ного раствора NaOH. К суспензии при энергичном перемешивании приливают в один прием 6,9 мл (0,11 моль) йодистого метила, смесь перемешивают 10–15 мин, а затем нагревают на водяной бане при $30\text{--}40^\circ\text{C}$ около 2 мин до начала экзотермической реакции.

Как только температура реакционной массы начнет резко повышаться, теплую баню быстро заменяют ледяной и смесь выдерживают на ней до окончания экзотермической реакции, при этом температура смеси не должна подниматься выше 40°C . Затем смесь нагревают при $30\text{--}40^\circ\text{C}$ до полного протекания реакции, за кото-

рой следят с помощью ТСХ (~ 1 ч), разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 1, 5, 6-триметилбензимидазол хлороформом (3×30 мл). Хлороформную вытяжку промывают водой, сушат безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривают и остаток кристаллизуют из бензола или смеси бензола с петролевым эфиром.

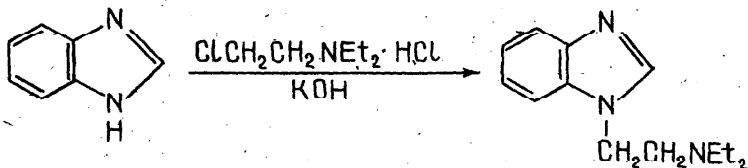
Бесцветные кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 141—142° С. Выход 14,4—15,2 г (90—95%).

Примечание

При кипячении 5, 6-диметилбензимидазола с эквимолярным количеством галогенного алкила и щелочи в спирте 1, 5, 6-триметилбензимидазол получен с выходом 25%. При проведении процесса в жидком аммиаке выход повышается до 40% [327]. С почти количественным выходом алкилирование 5, 6-диметилбензимидазола йодистым метилом протекает в условиях межфазного катализа (CCl_4 , 50%-ный KOH) при применении в качестве катализатора 18-краун-6 [328].

1-(2-N-Диэтиламиноэтил)бензимидазол

Для введения в положение 1 бензимидазола диалкиламиноалкильных заместителей, присутствие которых обычно благоприятно сказывается на фармакологической активности соединений [329], чаще всего используют диалкиламиноалкилхлориды. Из-за пониженной подвижности галогена в последних требуются более жесткие условия алкилирования, чем при применении йодистых и бромистых алкилов [330].



В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным водяным холодильником, помещают раствор 13,2 г (0,2 моль) 85%-ного KOH в 100 мл этанола, 11,8 г (0,1 моль) бензимидазола и 17,2 г (0,1 моль) гидрохлорида диэтиламиноэтилхлорида. Смесь кипятят при перемешивании 5 ч. Выпавший KCl отфильтровывают, промывают на фильтре спиртом (2×10 мл). Спирт из фильтрата отгоняют на ротационном испарителе, остаток обрабатывают хлороформом (100 мл) и водой (20 мл). Хлороформный раствор промывают 10%-ным раствором NaOH и дважды водой, затем сушат безводным Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, получая 1-диэтиламиноэтилбензимидазол в виде бесцветного подвижного масла с $T_{\text{кип}}$ 183° С (5 мм рт. ст.).

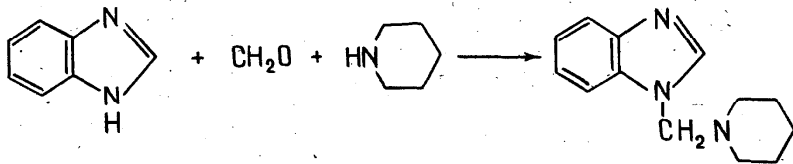
Выход 16,3—17,4 (75—80%).

Примечание

Аналогично могут быть получены и другие 1-диалкиламиноалкилбензимидазолы [330—332], при этом константы некоторых из них существенно отличаются от описанных в работе [333].

1-Пиперидинометилбензимидазол

1-Пиперидинометилбензимидазол получают с хорошим выходом прямым аминометилированием бензимидазола с помощью формальдегида и пиперидина [334].



К раствору 11,8 г (0,1 моль) бензимидазола и 9,4 г (0,11 моль) пиперидина в 150 мл метанола при перемешивании и охлаждении ледяной водой добавляют по каплям 9,6 мл (0,12 моль) 38%-ного формалина. Через 1 ч охлаждение убирают, перемешивание продолжают при комнатной температуре еще несколько часов, после чего растворитель отгоняют и твердый остаток перекристаллизовывают из ацетона.

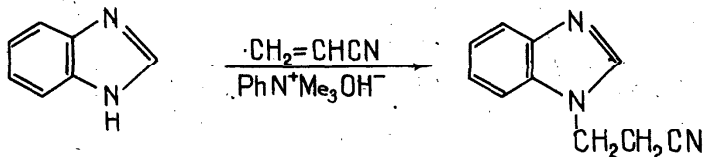
$T_{пл}$ 91,5—92,5° С. Выход 21 г (97,7%).

Примечание

При пятичасовом кипячении исходных соединений в присутствии конц. HCl выход 1-пиперидинометилбензимидазола составил 83% [335]. Крупные иглы с $T_{пл}$ 85—87° С (из петролейного эфира).

1-(2-Цианоэтил)бензимидазол

Бензимидазол сравнительно легко присоединяется к акрилонитрилу в присутствии катализатора — гидроксида триметилфенилмония, в результате чего образуется 1-цианоэтилбензимидазол [336].



В четырехгорлую колбу емкостью 50 мл, снабженную холодильником с мешалкой, капельной воронкой и термометром, вносят 5,0 г

(0,042 моль) бензимидазола и 0,5 г гидроксида триметилфенил-аммония в 10—15 мл спирта (примечание). Смесь нагревают до 30—40° С и при этой температуре постепенно приливают 3,3 г (0,062 моль) акрилонитрила (Осторожно! Высокотоксичен! Тяга!), после чего раствор охлаждают и выливают в стакан со 100 мл воды. Выпавшие после непродолжительного стояния бесцветные иглы 1-цианоэтилбензимидазола отфильтровывают. Фильтрат упаривают, выделяя из него еще дополнительное количество продукта реакции с $T_{пл}$ 105—106° С. После 1—2 кристаллизаций из воды получают 6 г (83%) 1-цианоэтилбензимидазола с $T_{пл}$ 108—109° С.

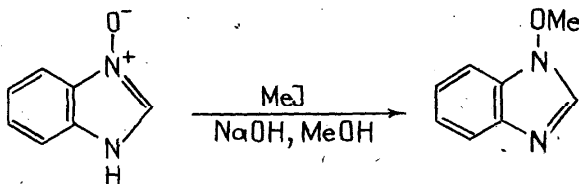
ИК спектр ($CHCl_3$): 1608 (кольцо), 2260 cm^{-1} ($C \equiv N$).

Примечание

Гидроксид триметилфенил-аммония (катализатор Родионова) готовят следующим образом [337]. Осторожно нагревают на водяной бане эквимольные количества свежеперегнанных диметиланилина и метилового эфира *n*-толуолсульфокислоты до начала реакции. Смесь быстро разогревается и застывает в кристаллическую массу. Полученная с количественным выходом четвертичная соль имеет $T_{пл}$ 160—161° С, и в дальнейшем превращение ее вводят без дополнительной очистки. Раствор 7,6 г соли в 15 мл спирта вносят в раствор этилата натрия, полученный из 0,55 г Na и 15 мл спирта. Выпавший с почти количественным выходом *n*-толуолсульфокислый натрий отфильтровывают. Фильтрат, содержащий гидроксид триметилфенил-аммония, применяется в качестве катализатора. Рекомендуется для каждого опыта готовить свежий раствор катализатора.

1-Метоксибензимидазол.

N-оксид бензимидазола реагирует в щелочной среде с йодистым метилом, давая 1-метоксибензимидазол [338].



В круглодонной колбе емкостью 0,5 л готовят раствор 12 г (0,3 моль) NaOH в 200 мл метанола и 20 мл воды. В полученный раствор вносят 40,2 г (0,3 моль) N-оксида бензимидазола и 19,7 мл (0,32 моль) йодистого метила. Реакционную колбу закрывают обратным водяным холодильником и выдерживают при 50° С в течение 2 ч. После этого обратный холодильник заменяют нисходящим и на кипящей водяной бане отгоняют из раствора метанол. Выделившееся масло экстрагируют 300 мл диэтилового эфира, высушивают сульфатом натрия и остаток после отгонки эфира перегоняют в вакууме.

1-Метоксибензимидазол — бесцветное масло с $T_{кип}$ 98—99° С

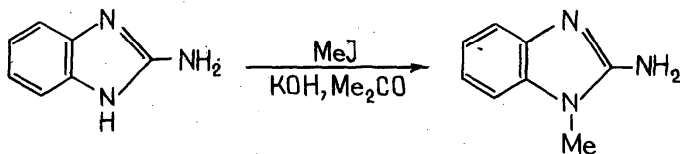
(5 мм рт. ст.). Выход 30 г (68%). Пикрат — желтые иглы с $T_{пл}$ 202—204° С (из метанола).

Примечание

Использование йодистого этила в аналогичных условиях приводит к образованию 1-этоксibenзимидазола [339].

2-Амино-1-метилбензимидазол

Известен синтез 2-амино-1-метилбензимидазола аминированием 1-метилбензимидазола амидом натрия в среде абсолютного ксилола или диметиланилина при 100—115° С [293, 340]. Однако технологически более удобно получать это соединение метилированием доступного 2-аминобензимидазола йодистым метилом в присутствии раствора щелочи.



В трехгорлой круглодонной литровой колбе, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой и термометром (Не допускать герметичности прибора!), растворяют 65,9 г (1 моль) 85%-ного КОН в 74 мл воды. Раствор щелочи охлаждают до 40—50° С и добавляют к нему 66,5 г (0,5 моль) 2-аминобензимидазола и 300 мл ацетона. Полученный двухфазный раствор перемешивают 15 мин, затем охлаждают до —3 ... —5° С (охлаждающая баня: лед с солью) и прибавляют к нему в течение 10 мин 33 мл (0,53 моль) йодистого метила. Наблюдается разогревание реакционной массы до 8—10° С. Смесь выдерживают на охлаждающей бане до начала понижения температуры, затем охлаждение убирают и после самопроизвольного повышения температуры реакционной смеси до 20—25° С ацетоновый слой отделяют, а водный экстрагируют 100 мл ацетона. Ацетон из объединенного ацетонового раствора упаривают, используя для этого нагревание на кипящей водяной бане или ротационный испаритель. К остатку прибавляют 200 мл холодной воды. Через 30 мин осадок 2-амино-1-метилбензимидазола отфильтровывают, промывают на фильтре несколькими порциями воды (5 × 100 мл) и сушат в сушильном шкафу при 105—110° С.

Выход 59 г (80%), $T_{пл}$ 199—201° С.

Полученный амин можно вводить в дальнейшие превращения без дополнительной очистки. При необходимости его очищают следующим образом: растворяют 59 г амина в 500 мл кипящей воды с добавлением 12 мл конц. HCl, обесцвечивают кипячением в течение

ние 15 мин с 2 г активированного угля. Горячий раствор фильтруют и подщелачивают раствором аммиака до появления аммиачного запаха. Белоснежный осадок из охлажденного раствора отфильтровывают, промывают водой и сушат при 105—110° С, получая 55 г амина с $T_{пл}$ 201—202° С.

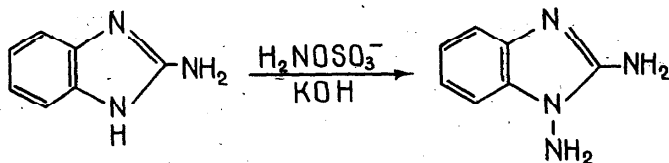
ИК спектр (ваз. масло): 1658 (δ NH₂), 3315, 3450 см⁻¹ (ν NH₂).

Примечание

В работе [294] предложено метилировать 2-аминобензимидазол в присутствии большого избытка порошкообразного КОН, а конечный продукт выделять экстракцией бензолом. Однако для синтеза больших количеств амина этот метод технологически неудобен.

1, 2-Диаминобензимидазол

Удобным способом синтеза 1, 2-диаминобензимидазола является электрофильное N-аминирование аниона 2-аминобензимидазола с помощью гидросиламин-О-сульфокислоты [341].



Гидросиламин-О-сульфокислота (ГАСК) [342, 343]. В трехгорлой литровой колбе, снабженной мешалкой, капельной воронкой и воздушным холодильником с хлоркальциевой трубкой, растворяют 200 г (2,32 моль) 95%-ного сульфата гидросиламина в 200 мл конц. H_2SO_4 и при перемешивании в течение 1,5 ч прибавляют 245 мл (3,66 моль) 60%-ного олеума. После этого капельную воронку заменяют термометром и смесь нагревают на масляной бане при температуре 100—110° С в течение 30 мин. По охлаждении кристаллы гидросиламин-О-сульфокислоты отфильтровывают на большой воронке Шотта и хорошо отжимают. Для отделения сорбированной на кристаллах серной кислоты осадок дважды смешивают в стакане емкостью 1 л с 600 мл эфира (Необходимо охлаждение льдом!), фильтруют и промывают на фильтре 400 мл эфира.

Выход 210—220 г. Полученный продукт представляет собой белые кристаллы, в которых содержание основного вещества колеблется в пределах 87—95% (прим. 1). $T_{пл}$ 210° С (разл.).

Гидросиламин-О-сульфокислота гигроскопична, она постепенно разлагается водой уже при комнатной температуре. Хранить ее необходимо в холодильнике в хорошо закрытой склянке. Однако даже в этих условиях спустя несколько недель продукт теряет свою аминирующую способность.

1, 2-Диаминобензимидазол [341] (прим. 2). В трехгорлой колбе емкостью 0,5—0,7 л, снабженной мешалкой и термометром, готовят раствор 21 г (0,38 моль) КОН и 20 г (0,15 моль) 2-аминобензимидазола в 200 мл воды. В отдельном стакане растворяют 30 г (~0,24 моль) гидроксиламин-О-сульфокислоты в 50 мл воды и нейтрализуют ее сухим NaHCO_3 (прим. 3). К раствору в реакционной колбе при перемешивании в течение 5—7 мин прибавляют порциями нейтрализованный раствор ГАСК. При этом температура реакционной массы поднимается, и ее поддерживают в пределах 40—45° С, применяя при необходимости внешнее охлаждение. Из раствора почти сразу начинают выпадать кристаллы продукта реакции. После прибавления всего ГАСК смесь перемешивают при 40—45° С еще 30 мин. По охлаждении осадок 1, 2-диаминобензимидазола отфильтровывают, промывают водой.

Выход 19 г (86%). Соединение можно очистить перекристаллизацией из воды или этанола. $T_{\text{пл}}$ 258—259° С (разл.). ИК спектр (ваз. масло): 1660 (δNH_2), 3290, 3415 см^{-1} (νNH_2) (прим. 4, 5).

Примечания

1. Чистота ГАСК определяется реакцией с избытком йодистого калия и титрованием выделяющегося йода раствором тиосульфата натрия.

2. Настоящая методика представляет собой усовершенствованный В. В. Кузьменко вариант методики [341].

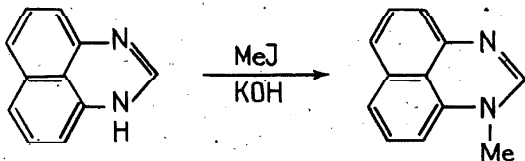
3. Нейтрализацию следует проводить достаточно быстро. При этом выделяется много пены, которую можно разрушать добавлением небольшого количества сухого серного эфира.

4. При использовании в качестве аминирующего агента О-(2, 4-динитрофенил)-гидроксиламина выход 1, 2-диаминобензимидазола не превышает 35% [341]. При конденсации о-ацилгидразиноанилинов с бромцианом очень легко образуются 2-амино-1-ациламинобензимидазолы, гидролиз которых в кислой среде также ведет к 1, 2-диаминобензимидазолу [341, 344].

3. Аналогично получены и другие 1-аминобензимидазолы, имеющие различные заместители в бензольном кольце и в положении 2 бензимидазольного ядра [341, 345—347].

1-Метилперимидин

Перимидин — один из немногих гетероциклов, образующих легко окисляющийся кислородом воздуха анион. Это является следствием высокой π -донорности перимидиновой системы, присущей уже нейтральной молекуле перимидина (см. обзор [267]), поэтому специфика алкилирования перимидина заключается в необходимости проведения реакции в атмосфере инертного газа [348, 349].



В четырехгорлую колбу (прим. 1) емкостью 0,25 л, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и трубкой для подвода газа, помещают 5,04 г (0,03 моль) перимидина и 120 мл ацетона. В суспензию в течение 10 мин пропускают ток сухого азота или другого инертного газа, после чего быстро добавляют 2,52 г (0,045 моль) измельченного в порошок едкого кали. Образовавшийся темно-зеленый раствор перемешивают еще 10 мин, продолжая пропускать азот. После этого в реакционную смесь прибавляют из капельной воронки 2,25 мл (0,036 моль) йодистого метила, перемешивают ее при комнатной температуре 30 мин и далее выливают в 200 мл холодной воды. Выпавший коричневатно-зеленый осадок (~4,5 г) отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Сухой осадок растворяют в минимальном количестве хлороформа и раствор пропускают через хроматографическую колонку с окисью алюминия, элюируя хлороформом. 1-Метилперимидин вымывается в виде первой ярко-желтой фракции. Выход 3,8 г (70%). Полученный таким образом продукт пригоден для большинства синтетических целей. Для получения очень чистого образца соединение следует дополнительно перекристаллизовать из октана.

Желтые кристаллы с $T_{пл}$ 121°С. УФ спектр (метанол), λ_{max} (lgε): 235 (4,54), 330 (4,18), 400 нм (плечо, 2,81). ИК спектр ($CHCl_3$): 1595, 1608 (C=C), 1635 (C=N) cm^{-1} . Спектр ПМР ($CDCl_3$): 3,12 (с., CH_3); 6,2 (кв., Н-9); 6,95 (кв., Н-4); 7,2 м. д. (м., Н-2,5—8); $J_{45}=7,53$; $J_{46}=0,92$; $J_{56}=8,28$; $J_{78}=8,30$; $J_{79}=1,26$; $J_{89}=7,29$ Гц.

Примечания

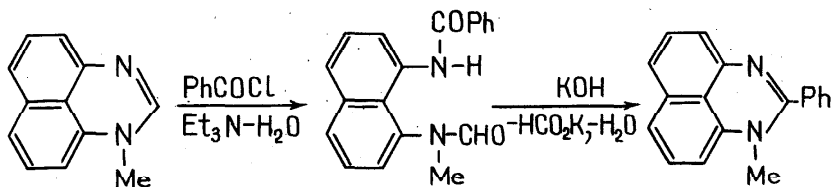
1. Реакцию можно проводить и в трехгорлой колбе, если подавать азот через капельную воронку, снабженную трубкой для компенсации давления.

2. Описано метилирование перимидина йодистым метилом в среде спиртовой щелочи [348] или в системе КОН—ДМСО [349].

1-Метил-2-фенилперимидин

1-Метилперимидин при действии бензоилхлорида в присутствии влажного триэтиламина превращается в N-метил-N'-формил-N'-бензоил-1, 8-диаминонафталин. Нагревание последнего со щелочью приводит к рециклизации, но уже за счет бензоильной группы, в результате чего элиминируется формильная группа (в виде формиат-иона) и образуется 1-метил-2-фенилперимидин [350]. Эта реакция имеет важное значение в перимидиновом ряду и применяется для введения в положение 2 N-замещенных перимидинов ароматических или винилароматических заместителей [351, 352].

N-Метил-*N*-формил-*N'*-бензоил-1, 8-диаминонафталин. В трехгорлой колбе емкостью 150 мл, снабженной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, готовят раствор 1,8 г (0,01 моль) 1-метилперимидина в 50 мл эфира (прим. 1). К нему прибавляют 1,25 г (0,012 моль) триэтиламина и по каплям при пере-



мешивании раствор 1,54 г (0,011 моль) свежеперегнанного бензоил-хлорида в 10—15 мл эфира. Смесь кипятят, перемешивая, 30—40 мин, выпавший бесцветный осадок по охлаждении отфильтровывают, промывают водой для удаления солянокислого триэтиламина и очищают перекристаллизацией из смеси бензола с петролейным эфиром или на колонке с окисью алюминия, применяя в качестве элюента хлороформ.

Выход 2,7—2,9 г (90—95%). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 200—201° С. ИК спектр (ваз. масло): 1660, 1680 (C=O), 3410 $см^{-1}$ (NH).

1-Метил-2-фенилперимидин. Суспензию 3,04 г (0,01 моль) N-метил-N-формил-N'-бензоил-1,8-диаминонафталина (прим. 2) в 50 мл 10%-ного водного раствора KOH нагревают на водяной бане при перемешивании в течение 1 ч. Наблюдается изменение окраски осадка от бесцветной до желтой. По охлаждении кристаллы 1-метил-2-фенилперимидина отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

Выход 1,9 г (73%) (прим. 3). Оранжево-желтые кристаллы с $T_{пл}$ 173—174° С (из октана). УФ спектр (этанол), λ_{max} (lg ϵ): 234 (4,54), 340 (4,19), 400 нм (3,23). ИК спектр ($CHCl_3$): 1588 (C=C), 1630 $см^{-1}$ (C=N). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 2,95 (с., CH_3); 6,15 (кв., H-9); 6,87 (кв., H-4); 7,1 (м., H-5—8), 7,40 м. д. (с., C_6H_5).

Примечания

1. Реакцию можно проводить и в бензоле. Как эфир, так и триэтиламин не должны быть абсолютными, так как для реакции необходимо некоторое количество воды.

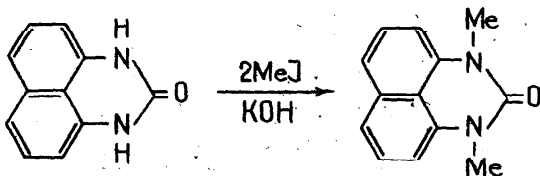
2. Сырой продукт, полученный на первой стадии, может быть введен в циклизацию без дополнительной очистки.

3. 1-Метил-2-фенилперимидин может быть также получен с выходом 33% метилированием 2-фенилперимидина йодистым метилом [353].

1,3-Диметилперимидон

Несмотря на амбидентный характер аниона перимидона, он алкилируется в среде ацетона или диметилсульфоксида [349] исключительно по атомам азота. В результате реакции может быть получен 1,3-диметилперимидон с хорошим выходом.

В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 1,84 г



(0,01 моль) перимидона, 1,2 г (0,02 моль) растертого в ступке до порошкообразного состояния едкого кали и 120 мл ацетона. К суспензии при перемешивании прикапывают в течение 10 мин раствор 1,9 мл (0,03 моль) йодистого метила в 30 мл ацетона. После этого продолжают перемешивать смесь при комнатной температуре еще 30 мин и затем выливают ее в холодную воду (500 мл). Спустя 1 ч выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и высушивают сначала на воздухе, а затем в вакуум-эксикаторе над щелочью.

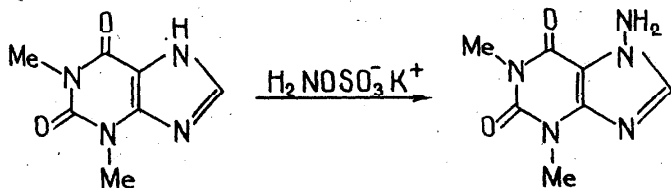
Выход 1,9 г (90%). После перекристаллизации из этанола получают бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 208—209° С (примечание). УФ спектр (метанол), λ_{max} (lg ϵ): 228 (4,65), 317 (4,02), 332 (3,93), 348 нм (3,83). ИК спектр (ваз. масло): 1675 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,75 (с., CH_3); 5,88 (кв., H-4,9); 6,7 м. д. (м., H-5—8).

Примечание

1,3-Диметилперимидон может быть также получен вместе с 1,3-диметил-2,3-дигидроперимидином действием щелочи на йодистый 1,3-диметилперимидиний.

7-Аминотеофиллин

При аминировании теофиллина в щелочной среде гидроксиламин-О-сульфокислотой образуется 7-аминотеофиллин [145]. Отсутствие в продуктах реакции 9-аминотеофиллина может быть объяснено сильным экранированием азота в положении 9 расположенной по соседству с ним N-метильной группой.



В трехгорлую колбу емкостью 0,5 л, снабженную мешалкой, капельной воронкой и коротким воздушным холодильником, последовательно вносят раствор 18,5 г (0,33 моль) КОН в 250 мл воды

и 30 г (0,15 моль) монокристаллогидрата теофиллина. Полученный раствор нагревают до 45—50° С и при перемешивании прибавляют к нему из капельной воронки в течение 5 мин раствор натриевой соли гидроксиламин-О-сульфокислоты, полученный нейтрализацией 21 г (0,2 моль) 95%-ной гидроксиламин-О-сульфокислоты гидроксидом натрия в 25 мл воды. Спустя 20 мин прибавляют еще 10 г (0,1 моль) нейтрализованной таким же образом ГАСК в 10 мл воды. Через 10—15 мин после этого начинают выпадать бесцветные кристаллы продукта реакции. Раствор перемешивают еще 1 ч при 60° С. По охлаждении до 10° С выпавший осадок отфильтровывают (прим. 1), промывают ледяной водой (40 мл), холодным спиртом (15 мл) и эфиром (25 мл).

Выход 15 г (50%) (прим. 2). Бесцветные ватообразные кристаллы с $T_{пл}$ 222° С (из воды) (прим. 3). ИК спектр (ваз. масло): 1550, 1600 (кольцо), 1678, 1710 (C=O), 3228, 3345 $см^{-1}$ (NH_2). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 3,23 (с., N_1-CH_3); 3,40 (с., N_3-CH_3); 6,33 (уш., с., NH_2); 7,94 м. д. (с., H-8).

Примечания

1. Из водного фильтрата после нейтрализации и стояния в холодильнике выделяется около 40% непрореагировавшего теофиллина.

2. Попытки увеличить выход 7-аминотеофиллина за счет увеличения количества взятой ГАСК к успеху не приводят. По-видимому, это объясняется пониженной нуклеофильностью аниона теофиллина, с которым поэтому успешно конкурируют другие присутствующие в смеси основания, в частности вода и гидроксильные ионы.

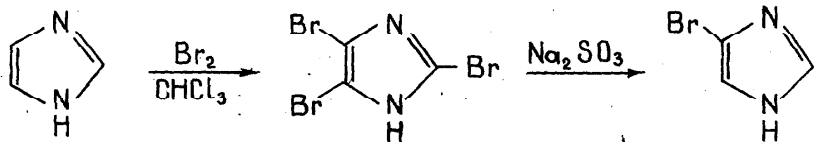
3. 7-Аминотеофиллин был получен также аминированием теофиллина гидроксиламин-О-сульфокислотой [354] и дифенилфосфинилгидроксиламином [355]. В обоих случаях продукт выделяется в виде бензидиленпроизводного, которое очищалось и затем подвергалось кислотному гидролизу. Выход 7-аминотеофиллина, считая на теофиллин, был 38 и 60% соответственно.

3.3. Реакции электрофильного замещения

4(5)-Бромимидазол

Имидазол настолько легко взаимодействует с бромом, что остановить реакцию на стадии монобромирования даже при недостаточном количестве брома не удается [215, с. 50]. Бромирование идет вначале по положениям 4 и 5, а затем по положению 2 и заканчивается образованием 2, 4, 5-трибромимидазола. 4(5)-Бромимидазол предложено получать из 2, 4, 5-трибромимидазола восстановлением его сульфитом натрия [356]. Об электрофильном замещении в ряду имидазолов см. обзоры [214—216].

2, 4, 5-Трибромимидазол. В трехгорлую литровую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, вносят 225 мл хлороформа и 34 г (0,5 моль) имидазола. Реакционную смесь охлаждают в бане со льдом и при перемешивании по



каплям прибавляют раствор 19,3 мл (0,375 моль) брома в 45 мл хлороформа. После прибавления всего количества брома перемешивание продолжают еще 5—10 мин. За это время полностью исчезает бурая окраска брома в реакционной смеси. В колбу добавляют 300 мл воды и отгоняют хлороформ на водяной бане. Остаток в колбе охлаждают, кристаллы отфильтровывают и кипятят с новой порцией воды 10—15 мин. Осадок по охлаждению отфильтровывают и растворяют в 100—110 мл 1 н. раствора NaOH. 2, 4, 5-Трибромимидазол выделяют из щелочного раствора конц. HCl в виде бесцветных кристаллов, которые после перекристаллизации из воды плавятся при 221° С.

Выход 28—31 г (73—81%, считая на имидазол, вступивший в реакцию бромирования) (прим. 1).

4(5)-Бромимидазол. В круглодонной литровой колбе растворяют 142 г (1,8 моль) кристаллического сульфита натрия в 650 мл воды, прибавляют 28 г (0,092 моль) 2, 4, 5-трибромимидазола и кипятят смесь с обратным холодильником 4 ч. После охлаждения содержимое колбы фильтруют на складчатом фильтре от небольшого количества осадка и фильтрат подкисляют конц. HCl до pH 3. Кислый раствор упаривают досуха на кипящей водяной бане в фарфоровой чашке, твердый остаток тщательно измельчают в ступке, переносят в стакан и извлекают из него гидрохлорид 4(5)-бромимидазола спиртом (5×110 мл). Из объединенных вытяжек отгоняют растворитель на водяной бане почти досуха. Остаток, содержащий небольшое количество спирта, обрабатывают 150 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия. Выделившиеся бесцветные кристаллы 4(5)-бромимидазола отфильтровывают, промывают водой (2×10 мл), высушивают на воздухе.

Выход 8,3—9,8 г (62—72%). $T_{\text{пл}}$ 131—133° С (прим. 2). ИК спектр (CHCl₃): 3450 см⁻¹ (NH).

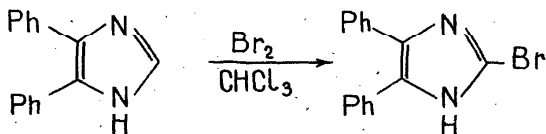
Примечания

1. В реакцию вступает 0,125 моль имидазола; остальное количество его применяется для связывания выделяющегося HBr.
2. По данным работы [357], 4(5)-бромимидазол образуется с выходом до 79% при действии на имидазол 2, 4, 4, 6-тетрабромдигидро-2, 5-диена.

2-Бром-4, 5-дифенилимидазол

4, 5-Дифенилимидазол легко бромится бромом в хлороформе по положению 2 [358], что говорит о большой активности л-избы-

точного имидазольного кольца в реакциях электрофильного замещения по сравнению с бензольными кольцами.



В трехгорлой колбе емкостью 250 мл, снабженной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, суспендируют 20 г (0,09 моль) **4, 5-дифенилимидазола** в 150 мл хлороформа и по каплям прибавляют 5 мл (0,09 моль) брома. При этом происходит полное растворение 4, 5-дифенилимидазола. Обратный холодильник заменяют нисходящим и на водяной бане отгоняют хлороформ. К остатку приливают 150 мл воды и кипятят до превращения его в суспензию бесцветных кристаллов (30 мин). Осадок бромпроизводного отфильтровывают, промывают водой (3×300 мл), высушивают при 100° С.

С целью очистки 2-бром-4, 5-дифенилимидазол перекристаллизовывают из спирта, получая 16 г (59%) (прим. 1) бесцветных игл с $T_{пл}$ 205—206° С (прим. 2).

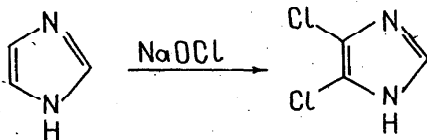
Примечания

1. Этот выход рассчитан с учетом того, что 50% имидазола расходуется на связывание выделяющегося в процессе реакции HBr.

2. Приведенная методика используется также для bromирования 1-замещенных 4, 5-дифенилимидазола [359].

4, 5-Дихлоримидазол

Имидазол в щелочной среде легко хлорируется гипохлоритом натрия с образованием 4, 5-дихлоримидазола [350]. Более подробно о хлорировании имидазола см. в книге [215].



В литровый стакан, содержащий 568 г 5,25%-ного раствора гипохлорита натрия (0,4 моль) (прим. 1), вносят при перемешивании 8 г (0,2 моль) едкого натра и после его растворения в один прием добавляют 13,6 г (0,2 моль) имидазола (прим. 2). Реакционная смесь слегка разогревается, и ее окраска становится сначала желтой, затем темно-оранжевой. Через 5 мин к содержимому стакана прибавляют конц. HCl до pH 4, коричневый осадок отфильтровы-

вают, промывают водой (20 мл) и высушивают сначала на воздухе, затем в вакуум-эксихаторе над CaCl_2 . Масса осадка около 19 г. Упариванием фильтрата до половины объема получают еще 2 г сырого продукта. Общий выход — 21 г (77%). После перекристаллизации из 400 мл воды с применением активированного угля (12 г) получают 13 г (47%) бесцветных кристаллов 4, 5-дихлоримидазола с $T_{\text{пл}}$ 178—180° С (прим. 3).

ИК спектр (ваз. масло): сильные полосы при 628, 660 и 810 см^{-1} . Спектр ПМР (DMSO-D_6): 7,70 м. л. (Н-2).

Примечания

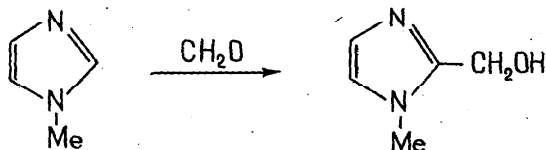
1. Для приготовления 5,25%-ного раствора гипохлорита натрия через раствор 32 г (0,8 моль) NaOH в 508 мл воды пропускают ток хлора до тех пор, пока масса раствора не станет равной 568 г.

2. Рекомендуется прибавлять имидазол сразу, так как при медленном прибавлении выход 4, 5-дихлоримидазола заметно ниже.

3. По этой методике можно получить также 4, 5-дихлорпроизводные 2-метил- и 2-этилимидазола.

2-Гидроксиметил-1-метиимидазол

В отличие от имидазола, который при взаимодействии с формальдегидом образует смесь 1-, 2- и 4-оксиметилпроизводных, замещенные в ядре имидазола вступают в реакцию оксиметилирования по положению 2 или 4 [361]. Так, в N-алкил-, N-аралкил- [361], N-арил- [362], N-оксналкил- [363] и N-випилимидазоле [364] наблюдается ориентация оксиметильной группы в положение 2, а из 4(5)-алкил- или 4(5)-галогенимидазолов образуются соответствующие 5(4)-оксиметилпроизводные [361].



Смесь 4,1 г (0,05 моль) 1-метиимидазола и 6 мл (0,06 моль) 30%-ного раствора формалина нагревают в запаянной ампуле 12 ч при 115—120° С. Из реакционной массы отгоняют с паром не вступившие в реакцию исходные соединения, раствор в перегонной колбе упаривают досуха и остаток растворяют в спирте. Спиртовой раствор кипятят с углем, фильтруют, спирт испаряют и остаток кристаллизуют из смеси хлороформ — петролейный эфир.

Выход 3,9 г (70%). Бесцветные кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 111—113° С. По данным [365], $T_{\text{пл}}$ 116° С, по данным [159] — 114° С (прим. 1—3). Соединение можно также очистить перегонкой в вакууме. $T_{\text{кип}}$ 155—160° С (10 мм рт. ст.).

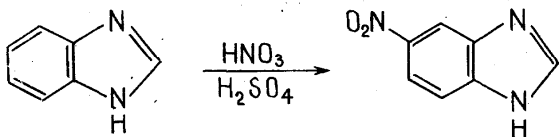
1. Настоящая методика предложена Гриндли и Пайменом [365], но для разделения исходного и конечного имидазолов они применяли трудоемкий способ, связанный с превращением этих соединений в пикраты.

2. При барботировании тока формальдегида через нагретый до 170° С 1-метилимидазол выход 2-гидроксиметил-1-метилимидазола составляет 36% [297].

3. Приведенная методика дает хорошие результаты при оксиметилировании 1-арил- [362] и 1-бензилимидазолов [366]. Образующийся 1-бензил-2-гидроксиметилимидазол действием натрия в жидком аммиаке может быть переведен в 2-гидроксиметилимидазол, который нельзя получить прямым оксиметилированием имидазола [367].

5(6)-Нитробензиимидазол

Бензиимидазол вступает в реакции электрофильного замещения по бензольному кольцу [41, 202]. Так, нитрование его действием смеси азотной и серной кислот приводит к 5(6)-нитробензиимидазолу [368]. Образования 4(7)-изомера не наблюдается. Это можно объяснить тем, что в реакцию вступает катион бензиимидазолия, в котором положения 4(7) сильнее пассивированы рядом расположенным положительно заряженным атомом азота.



В полулитровом стакане, снабженном мешалкой, термометром и капельной воронкой, осторожно при перемешивании растворяют в 200 мл конц. H_2SO_4 59 г (0,5 моль) бензиимидазола. К полученному раствору при температуре не выше 25—30° С приливают по каплям нитрующую смесь, состоящую из 40 мл азотной кислоты (d 1,4) и 60 мл серной кислоты (d 1,84) (Тяга!). Через 15—20 мин после окончания прибавления реакцию массу осторожно выливают в холодную воду (1 л) и к полученному раствору добавляют 160 мл разбавленной азотной кислоты (1:1). Выпавший при этом осадок нитрата 5(6)-нитробензиимидазола после охлаждения отфильтровывают, тщательно отжимают на фильтре, промывают 2—3 раза небольшим количеством ледяной воды и высушивают при 100° С. При осторожной обработке суспензии этой соли в воде раствором аммиака выделяется свободное основание 5(6)-нитробензиимидазола, представляющее собой кристаллы со слабым желтоватым оттенком.

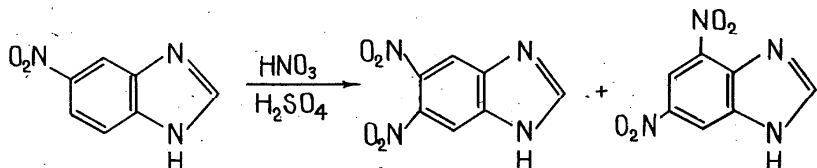
$T_{\text{пл}}$ 205—206° С (из спирта) [369]. Выход 70—74 г (86—90%).

Примечание

5-Нитробензиимидазол получен также с выходом 80—86% кипячением 4-нитро-о-фенилендиамина с избытком 98%-ной муравьиной кислоты [370, 371].

5, 6-Динитро- и 4, 6-динитробензимидазолы

Для введения второй нитрогруппы в ядро бензимидазола необходимы более жесткие условия, чем для моонитрования. В результате нитрования 5(6)-нитробензимидазола образуется смесь 5, 6- и 4, 6-динитробензимидазолов, которые разделяют, используя различную растворимость их гидрохлоридов [372].



К раствору 27 г (0,165 моль) 5-нитробензимидазола в 30 мл серной кислоты (d 1,84) прибавляют 60 мл азотной кислоты (d 1,5) и кипятят смесь с обратным холодильником 2 ч (Тяга!), после чего охлаждают, выливают на лед и подщелачивают небольшим избытком раствора аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. После высушивания получают желтый порошок (31,5 г; 91%) с $T_{пл}$ 182—195° С. Полученный осадок суспендируют в 120 мл теплой воды и пропускают хлористый водород до тех пор, пока осадок полностью не растворится. Затем раствор охлаждают ледяной водой и продолжают пропускать хлористый водород до насыщения. Выпавший гидрохлорид 5, 6-динитробензимидазола отделяют и промывают охлажденной во льду конц. HCl (50 мл). Дополнительно небольшое количество гидрохлорида получают при упаривании фильтрата и промывных вод до объема 75 мл и насыщении полученного раствора хлористым водородом. Объединенные порции гидрохлорида растворяют в 200 мл теплой воды и обрабатывают небольшим избытком водного аммиака. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Кристаллизация сухого осадка (18 г) из 180 мл метанола с применением активированного угля дает 16 г чистого 5, 6-динитробензимидазола в виде пластинок бледно-желтого цвета.

$T_{пл}$ 232—233° С. Выход 46%. Соединение хорошо кристаллизуется также из этанола или уксусной кислоты.

Обработка фильтрата после отделения гидрохлорида 5, 6-динитробензимидазола небольшим избытком аммиака приводит к выделению осадка (13,2 г), при перекристаллизации которого из 650 мл этанола получают 6,4 г (18,6%) 4, 6-динитробензимидазола в виде бесцветных игл с $T_{пл}$ 245—246° С. При упаривании этанольного маточного раствора до 180 мл выделяется еще небольшая порция 4, 6-изомера. После отделения последнего маточный раствор упаривают досуха и остаток кристаллизуют из уксусной кислоты (~30 мл),

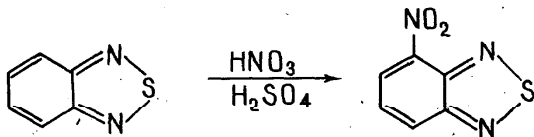
выделяя дополнительно 2,5 г почти чистого 5,6-изомера с $T_{пл}$ 231—232° С.

Примечание

Продукт динитрации с $T_{пл}$ 186° С, описанный в более ранней работе [368], представляет собой смесь 5,6- и 4,6-динитробензимидазола.

4-Нитробензо-2, 1, 3-тиадиазол

Бензо-2, 1, 3-тиадиазол легко вступает в реакции электрофильного замещения, которые протекают по положениям 4(7) (ср. с аналогичными реакциями в ряду бензимидазола, которые идут преимущественно по положениям 5(6)). Так, действием нитрующей смеси на бензо-2, 1, 3-тиадиазол получают с высоким выходом его 4(7)-нитропроизводное [290, 373].



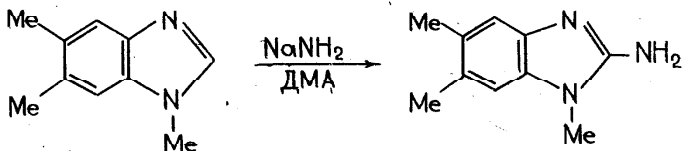
В трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и капельной воронкой, помещают 38 мл конц. H_2SO_4 и 13,6 г (0,1 моль) **бензо-2, 1, 3-тиадиазола**. Полученный раствор охлаждают до 0° С и прикапывают к нему при перемешивании нитрующую смесь, состоящую из 8,5 мл HNO_3 (d 1,4) и 12 мл конц. H_2SO_4 , следя за тем, чтобы температура в колбе оставалась в пределах 0—3° С. После прибавления нитрующей смеси ледяную баню убирают, перемешивание продолжают еще 30 мин, затем выливают смесь на 150 г толченого льда. Выпавший желтый осадок 4-нитробензо-2, 1, 3-тиадиазола отфильтровывают и многократно промывают ледяной водой до нейтральной реакции промывных вод.

Выход 16,2 г (90%). Продукт после перекристаллизации из этанола представляет собой желтоватые кристаллы с $T_{пл}$ 107° С.

3.4. Реакции нуклеофильного замещения

2-Амино-1, 5, 6-триметилбензимидазол

Аминирование по Чичибабину [55, 171] имеет большое препаративное значение в ряду бензимидазола, так как позволяет получить самые различные 2-аминобензимидазолы, которые нашли широкое применение в органическом синтезе [41, 374, 375]. Аминогруппа вступает в положение 2 имидазольного кольца, где находится частичный положительный заряд. Ниже приведена методика синтеза 2-амино-1, 5, 6-триметилбензимидазола [327].



Реакцию проводят в трехгорлой колбе емкостью 0,25 л, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой и широким воздушным холодильником. Последний соединяют через осушительную трубку, наполненную гранулированной КОН, со склянкой Тищенко или Дрекслея, содержащей небольшое количество глицерина или диметиланилина (ДМА), который служит для контроля выделения водорода. В колбу загружают 9,75 г (0,25 моль) амида натрия (прим. 1), тщательно растертого в ступке под слоем ДМА, и 30 мл абсолютного ДМА. Суспензию нагревают на глицериновой бане до 110—120° С (температура бани) и медленно прибавляют при перемешивании теплый раствор 8,0 г (0,05 моль) 1, 5, 6-триметилбензимидазола в 70 мл ДМА, следя за равномерным выделением водорода (прим. 2). После прибавления всего раствора (~1 ч) температуру бани повышают до 130° С и выдерживают реакционную массу при этой температуре 4 ч; затем охлаждают на ледяной бане и осторожно при энергичном перемешивании по каплям прибавляют 30 мл холодной воды для разложения избытка NaNH₂. После этого смесь оставляют на ночь в холодильнике, закрыв колбу пробками. Образовавшийся осадок 2-амино-1, 5, 6-триметилбензимидазола отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре, тщательно промывают водой, небольшим количеством бензола и петролевым эфиром.

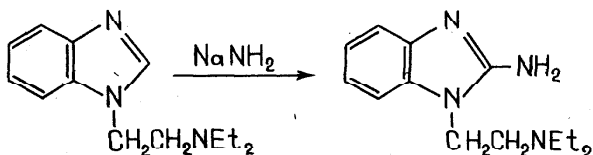
Выход 7,5 г (86%). Белоснежные кристаллы с $T_{пл}$ 248—249° С (из спирта) (прим. 3). ИК спектр (CHCl₃): 3403, 3492 см⁻¹ (NH₂).

Примечания

1. Правила техники безопасности при работе с амидом натрия приведены на с. 58.
2. Загружать в колбу сразу весь 1, 5, 6-триметилбензимидазол не рекомендуется, так как в результате бурного протекания реакции возможен выброс реакционной массы из колбы.
3. 2-Амино-1, 5, 6-триметилбензимидазол синтезирован также реакцией соответствующего *о*-фенилендиамина с бромцианом. $T_{пл}$ 259—260° С [376].

2-Амино-1-(2-диэтиламиноэтил)бензимидазол

1-Диалкиламиноалкилбензимидазолы аминируются амидом натрия так же легко, как и 1-алкилбензимидазолы. Однако, в отличие от последних, лучшие выходы получаются при проведении процесса в ксилоле, а не в диметиланилине [330—332].



В трехгорлую колбу емкостью 0,25 л, снабженную мешалкой, капельной воронкой и водяным холодильником с осушительной трубкой, заполненной NaOH , помещают 20 г (0,5 моль) мелкоизмельченного амида натрия (примечание) в 60 мл сухого ксилола. Суспензию нагревают до кипения и при перемешивании прибавляют к ней по каплям раствор 32,5 г (0,15 моль) 1-диэтиламиноэтилбензимидазола в 40 мл того же растворителя, после чего смесь кипятят до прекращения выделения водорода (2—2,5 ч). Затем смесь охлаждают, осторожно приливают при энергичном перемешивании 50 мл воды и оставляют реакционную массу в холодильнике. На следующий день осадок отфильтровывают, промывают водой, небольшим количеством ксилола и петролейным эфиром.

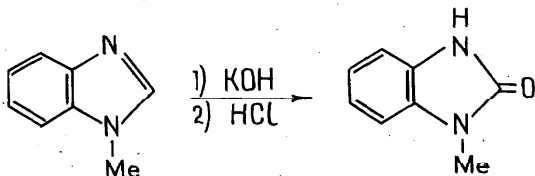
Бесцветные иглы с $T_{\text{пл}}$ 136—137° С (из ксилола). Выход 26—28 г (75—80,5%). ИК спектр (ваз. масло): 1542, 1608 (кольцо); 1635 (δNH_2); 3230, 3300 cm^{-1} (νNH_2).

Примечание

О правилах техники безопасности при работе с амидом натрия см. с. 58.

1-Метилбензимидазолон

Наиболее простым методом получения N-монозамещенных бензимидазолонов является реакция гидроксирования бензимидазолов, содержащих при атоме азота заместители, инертные по отношению к щелочам (алкил-, аралкил-, арил-, алкокси- и др.), с помощью плавленной безводной щелочи. Реакция по своему механизму напоминает реакцию Чичибабина и также сопровождается выделением водорода [55, 171, 377].



В термостойкой круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженной термометром и газоотводной трубкой, тщательно смешивают 13,2 г (0,1 моль) 1-метилбензимидазола и 28 г (0,5 моль) плавленного порошкообразного едкого кали (прим. 1). Смесь нагревают на

песчаной бане при 250—260° С (температура реакционной массы) до полного прекращения выделения водорода (приблизительно 1—1,5 ч), охлаждают, предварительно вынув из массы термометр, и осторожно добавляют 100 мл воды. Темный раствор при охлаждении подкисляют разбавленным раствором HCl (1:1) до pH 3—4. Выпавший обильный белый осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат при 100° С. После кристаллизации из воды (21 мл на 1 г вещества) с применением активированного угля получают белоснежные иглы с $T_{пл}$ 191—192° С.

Выход 12,4 г (84%). ИК спектр (ваз. масло): 1712 $см^{-1}$ ($C=O$). (Прим. 2, 3).

Примечания

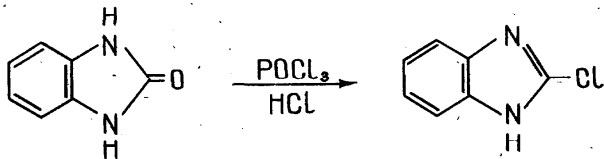
1. Безводную порошкообразную щелочь готовят следующим образом (Защитные очки!). Гранулированный KOH нагревают в серебряном тигле или тигле из легированной стали в муфельной печи при 400—450° С в течение 30 мин. Не дожидаясь затвердевания, расплавленную массу выливают на стальной противень и быстро разрезают скальпелем на несколько частей, которые тут же складывают в плотно закрывающуюся склянку. Перед загрузкой в реакционную колбу плавленную щелочь тщательно растирают в ступке.

2. Во время проведения синтеза необходимо соблюдать правила техники безопасности при работе с взрывоопасными веществами (водород) и веществами, вызывающими химические ожоги (щелочь).

3. Аналогично проводят гидроксилирование других N-замещенных бензимидазола, а также нафтоимидазолов, перимидинов [377] и имидазопиридинов [378].

2-Хлорбензимидазол

При нагревании бензимидазона с хлорокисью фосфора образуется 2-хлорбензимидазол [379].



В круглодонную полулитровую колбу, снабженную обратным холодильником и стеклянной трубкой для ввода газа, опущенной до дна колбы, помещают 15 г бензимидазона и 150 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора. Смесь кипятят 3,5 ч. При этом через 15—20 мин от начала кипения образуется прозрачный раствор, через который начинают пропускать ток сухого хлористого водорода. Затем избыток $POCl_3$ отгоняют под уменьшенным давлением (40 мм рт. ст.), остаток обрабатывают смесью льда с водой (300 мл) и из холодного кислого раствора отфильтровывают непрореагировавший бензимидазол (~0,5 г). Фильтрат слегка подщелачивают (до pH 8) водным раствором аммиака, сильно охлаждают и отде-

ляют сырой 2-хлорбензимидазол (15,6 г). Его кристаллизуют из водного метанола.

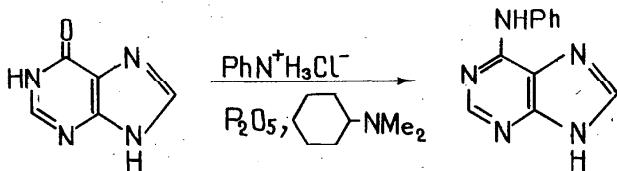
Белые иглы с $T_{\text{разл}}$ около 180°C (соединение вначале размягчается, наблюдается выделение пузырьков газа, а затем оно снова затвердевает). УФ спектр (водный этанол, pH 6), λ_{max} (lg ϵ): 241,5 (3,78), 266 (перегиб, 3,71), 272,5 (3,86) 279,5 нм (3,85). ИК спектр (KBr): 1439 (сил.), 1479 (сл.), 1518 (сл.), 1597 (сл.), 1629 (сл.), 2650 (сил.), 2720 (сил.), 2820 (сил.), 2890 (сил.), 2980 (сил.), 3065 cm^{-1} (сил.).

Примечание

Приведенная выше методика проще и удобнее (особенно для приготовления большого количества вещества) методики [256], в которой описано проведение реакции в запаянных трубках при $160\text{--}170^{\circ}\text{C}$. В литературе имеется расхождение данных о температуре плавления 2-хлорбензимидазола. В отличие от данных [379] приводятся также следующие данные: $212\text{--}215^{\circ}\text{C}$ [256], 215°C [380], $210\text{--}212^{\circ}\text{C}$ [381].

6-Фениламинопурин

Классический метод синтеза аминопроизводных азинов и азолов заключается в превращении соответствующего оксопроизводного в галогенид и далее в замене галогена на аминогруппу путем нагревания галогенозамещенного с аммиаком или амином. С. И. Завьялов и сотр. открыли реакцию прямого аминирования оксопроизводных азотистых гетероциклов с помощью амидов фосфорных кислот [382]. Эту реакцию недавно удалось упростить, заменив фосфорамиды смесью соответствующего амина с фосфорным ангидридом в присутствии N,N-диметилциклогексиламина. Примером может служить приводимая ниже методика получения 6-фениламинопурина из гипоксантина [383]. Обзоры по химии пуринов см. [384; 5, с. 588—633; 125, с. 130—312].



В трехгорлой полулитровой колбе, снабженной механической мешалкой и небольшим воздушным холодильником с хлоркальцевой трубкой, смешивают при комнатной температуре 11,4 (0,08 моль) фосфорного ангидрида, 10,2 (0,08 моль) N,N-диметилциклогексиламина и 10,4 г (0,08 моль) гидрохлорида анилина, затем смесь нагревают на масляной бане при 150°C до образования прозрачного раствора, добавляют к ней 2,72 г (0,02 моль) гипоксантина и продолжают перемешивать при 150°C еще в течение 24 ч. После

этого температуру реакционной массы понижают до 100° С и добавляют к смеси 200 мл 2 н. раствора NaOH. Полученный щелочной раствор охлаждают и экстрагируют эфиром (2×100 мл), отбрасывая эфирные экстракты. Водную фазу нейтрализуют 4 М раствором HCl до pH 7, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из метанола (прим. 1).

Выход 3,5 г (83%). $T_{пл}$ 276° С. По данным [385], $T_{пл}$ 278° С (прим. 2).

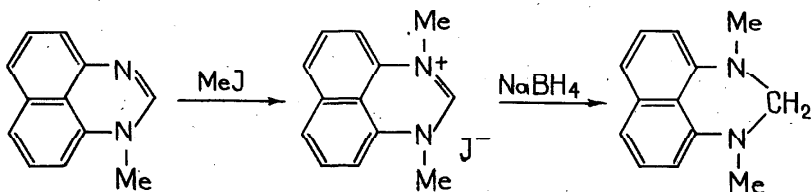
Примечания

1. Если в результате нейтрализации осадок не выпадет, конечный амин экстрагируют из нейтрального раствора дихлорметаном (2×150 мл).

2. По аналогичной методике получены и другие 6-аминопурины, замещенные по аминогруппе [383]. Их синтез может быть также осуществлен нуклеофильным замещением атомов хлора, меркапто-, метилмеркапто-, метокси- и других групп в положении 6 на соответствующие амины [125, с. 246].

1, 3-Диметил-2, 3-дигидроперимидин

Соли 1, 3-диалкилперимидиния легко восстанавливаются борогидридом натрия, образуя 1, 3-диалкил-2, 3-дигидроперимидины [386].



1,3-Диметилперимидиний йодид [348]. Смесь 1,82 г (0,01 моль) 1-метилперимидина, 1,2 мл (0,02 моль) йодистого метила и 25 мл спирта кипятят с обратным холодильником 1,5 ч. Выпавшие кристаллы соли по охлаждению отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного спирта, эфиром.

Выход 2,8—3,0 г (86—93%). Желтые иглы с $T_{пл}$ 275—276° С (из спирта). Соединение можно использовать в следующей стадии без дополнительной очистки.

1, 3-Диметил-2, 3-дигидроперимидин [386]. К раствору 1,62 г (0,005 моль) йодистого 1, 3-диметилперимидиния в 150 мл воды при 30° С прибавляют при перемешивании в течение 10 мин 0,38 г (0,01 моль) борогидрида натрия. После этого смесь перемешивают при комнатной температуре еще 30 мин. Осадок 1, 3-диметил-2, 3-дигидроперимидина отфильтровывают, промывают водой (20 мл), сушат в вакуум-эксикаторе над щелочью или поташом.

Выход близок к количественному. Бесцветные призмы с $T_{пл}$ 150° С (из спирта). Соединение следует хранить в защищенном от

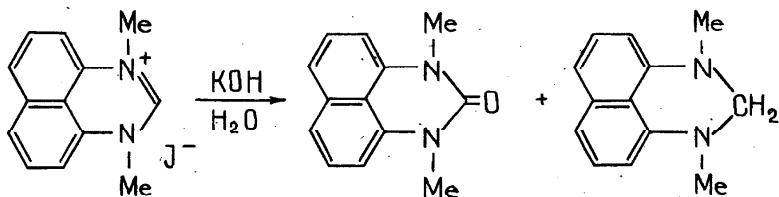
света месте, лучше в инертной атмосфере, так как при длительном хранении на воздухе оно постепенно темнеет. УФ спектр (CHCl_3), λ_{max} ($\lg \epsilon$): 344 нм (4,27). ИК спектр (CHCl_3): 1593 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ПМР (CDCl_3): 2,85 (с., CH_3); 3,97 (с., CH_2); 6,38 (кв., H-4,9); 7,16 м. д. (м., H-5—8); $J_{45}=J_{89}=7 \text{ Гц}$; $J_{46}=J_{79}=2,5 \text{ Гц}$.

Примечание

1, 3-Диметил-2, 3-дигидроперимидин может быть также получен (вместе с 1, 3-диметилперимидоном) при действии щелочи на йодид 1, 3-диметилперимидиния (см. следующую методику синтеза).

1, 3-Диметилперимидон и 1, 3-диметил-2, 3-дигидроперимидин

При действии щелочи на йодид 1, 3-диметилперимидиния промежуточно образующееся карбинольное псевдооснование диспропорционируется с образованием смеси 1, 3-диметилперимидона и 1, 3-диметил-2, 3-дигидроперимидина [387]. Реакция имеет препаративное значение и протекает с количественным суммарным выходом обоих продуктов. Следует отметить, что выход оксосоединения заметно выше дигидропроизводного. О механизме подобных превращений см. [4].



Суспензию 1,62 г (0,005 моль) йодистого 1, 3-диметилперимидиния в 50 мл воды, помещенную в коническую колбу емкостью 100 мл, обрабатывают при нагревании на кипящей водяной бане 10 мл 10%-ного раствора KOH . Выдерживают при этой температуре 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают белый осадок, представляющий собой смесь обоих продуктов реакции. Для их разделения полученные кристаллы обрабатывают 15%-ным раствором соляной кислоты (10 мл). Образовавшуюся суспензию выдерживают 15 мин, периодически перемешивая. После этого отфильтровывают нерастворимый в кислоте 1, 3-диметилперимидон.

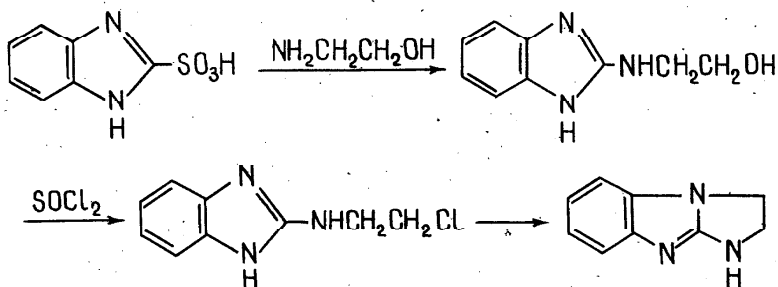
Выход 0,58 г (55%). Бесцветные иглы с $T_{\text{пл}} 209^\circ \text{C}$ (из спирта). Солянокислый фильтрат, оставшийся после отделения 1, 3-диметилперимидона, нейтрализуют аммиаком. Выделяется 1, 3-диметил-2, 3-дигидроперимидин, который отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакуум-эксикаторе над щелочью или поташом.

Выход 0,38 г (38%). Бесцветные призмы с $T_{\text{пл}} 150^\circ \text{C}$ (из спирта).

Другие методы получения 1,3-диметилперимидона и 1,3-диметил-2,3-дигидроперимидина были приведены выше (см. с. 109 и 122).

1Н-2,3-Дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазол

1Н-2,3-Дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазол легко образуется при термической внутримолекулярной циклизации 2-(2-галогенэтиламино)бензимидазолов. Последние получают действием галогенирующих агентов на 2-(2-гидроксиэтиламино)бензимидазол [388, 389], синтезированный нагреванием этаноламина с бензимидазол-2-сульфокислотой [390].



2-(2-Гидроксиэтиламино)бензимидазол [390]. Смесь 9,9 г (0,05 моль) бензимидазол-2-сульфокислоты и 12 мл (0,2 моль) этаноламина нагревают в термостойкой пробирке 1 ч при 153—155° С (температура бани). Плав охлаждают до 90—100° С (прим. 1), добавляют к нему 15—20 мл воды и тщательно перемешивают. Выделившийся обильный белый осадок через 1 ч отфильтровывают, многократно промывают холодной водой и сушат при 100—110° С.

Выход 7,3 г (82%). $T_{пл}$ 183—184° С. Соединение можно вводить в дальнейшие реакции без дополнительной очистки. При необходимости 2-(2-гидроксиэтиламино)бензимидазол кристаллизуют из водного спирта.

2-(2-Хлорэтиламино)бензимидазол [388]. Смесь 7,07 г (0,04 моль) 2-гидроксиэтиламинобензимидазола, 35 мл сухого хлороформа и 5,5 мл $SOCl_2$ (Тяга!) кипятят до полного протекания реакции, за которой следят с помощью ТСХ (Al_2O_3 , элюент — хлороформ-этанол, 95:5). Обычно реакция заканчивается через 2—2,5 ч, после чего реакционную смесь охлаждают, выпавший гидрохлорид 2-(2-хлорэтиламино)бензимидазола отфильтровывают, промывают хлороформом и петролейным эфиром до исчезновения запаха $SOCl_2$.

Выход 8,8 г (95%). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 147—148° С (из ацетона).

При обработке полученной соли 10% ным раствором аммиака

при комнатной температуре выделяют с количественным выходом 2-хлорэтиламинобензимидазол.

Крупные белоснежные иглы с $T_{пл}$ 125—126° С (из 25%-ного этанола). ИК спектр (ваз. масло): 3435 $см^{-1}$ (NH).

1Н-2, 3-Дигидроимидазо[1, 2-а]бензимидазол. Нагревают 2 г (0,01 моль) 2-хлорэтиламинобензимидазола на масляной бане в открытой пробирке (прим. 2). При 125—126° С образуется прозрачный плав, который при дальнейшем повышении температуры бани до 138—140° С быстро закристаллизовывается в белоснежные кристаллы гидрохлорида 2, 3-дигидроимидазо[1, 2-а]бензимидазола. Полученную соль выдерживают 15—20 мин при 140—145° С, затем охлаждают до 90—100° С, растворяют в минимальном количестве воды при нагревании и осторожно подщелачивают раствор 22%-ным раствором аммиака. Выпавшие белоснежные чешуйки 1Н-2, 3-дигидроимидазо[1, 2-а]бензимидазола отфильтровывают, сушат в сушильном шкафу при 100° С.

Выход 1,56 г (97%). $T_{пл}$ 206—207° С (разл., из воды). ИК спектр (ваз. масло): 1645 ($C=N$), 3050—3110 $см^{-1}$ (NH) (прим. 3). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 4,13 (с., CH_2CH_2); 7,3 м. д. (м., Н-5—8).

Примечания

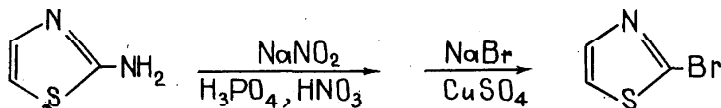
1. При более сильном охлаждении плав превращается в твердую стекловидную массу, которая трудно растирается с водой.

2. Циклизацию 2-хлорэтиламинобензимидазола можно проводить в среде абсолютного ксилола (кипение в течение 40—50 мин). Выход гидрохлорида 2, 3-дигидроимидазо[1, 2-а]бензимидазола количественный [388].

3. Известен способ получения 1Н-2, 3-дигидроимидазо[1, 2-а]бензимидазола, заключающийся в гидроксипроцессировании 2-хлорбензимидазола с помощью этиленгалогенгидринов или окиси этилена, дальнейшим хлорировании 1-(2-гидроксиэтил)-2-хлорбензимидазола кипячением в избытке тионилхлорида и последующем нагревании 1-(2-хлорэтил)-2-хлорбензимидазола с раствором аммиака в автоклаве под давлением [391]. В работе [392] описан синтез 1Н-2, 3-дигидроимидазо[1, 2-а]бензимидазола и его 7-нитрозамещенного исходия из соответствующих 1-(2-гидроксиэтил)аминобензимидазолов действием хлористого тионила в сухом ДМФА. Реакция 2-нитробензимидазола с избытком этиленмина также ведет к 1Н-2, 3-дигидроимидазо[1, 2-а]бензимидазолу (выход 93%) [393].

2-Бромтиазол

2-Бромтиазол получают из 2-аминотиазола с помощью реакции Зандмейера [366]. О химии гетероциклических солей диазония см. обзоры [394, 395].



В четырехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой (прим. 1), помещают 12 г

(0,12 моль) 2-аминотиазола и 40 мл 80%-ной фосфорной кислоты. Смесь охлаждают до $-10-(-12)^{\circ}\text{C}$ (баня: лед с солью) и по каплям прибавляют 18 мл конц. HNO_3 , поддерживая указанную температуру. Затем к реакционной смеси прибавляют раствор 9 г (0,13 моль) нитрита натрия в 15 мл воды с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала -10°C , после чего красно-коричневый раствор соли диазония перемешивают еще 30 мин, не убирая охлаждения.

В четырехгорлой полулитровой колбе, снабженной мешалкой и двумя капельными воронками, приготавливают раствор 20 г (0,08 моль) сульфата меди в 60 мл воды и, охладив его до -10°C , приливают одновременно из двух капельных воронок диазораствор и охлажденный раствор 20 г (0,02 моль) NaBr в 25 мл воды, следя за тем, чтобы вспенивание было не слишком сильным. Реакционную массу после этого выдерживают 8—10 ч для завершения выделения азота, нейтрализуют 33%-ным NaOH до pH 6—7 и отгоняют продукт с водяным паром непосредственно из реакционной колбы. В дистиллят вносят 25 г поташа и экстрагируют эфиром (4×30 мл). Эфирные вытяжки объединяют, высушивают хлористым кальцием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с $T_{\text{кип}}$ $56-62^{\circ}\text{C}$ (10 мм рт. ст.).

Выход 14,6—15 г (74—76%). С целью получения более чистого 2-бромтиазола, представляющего собой бесцветное масло с неприятным запахом, перегонку повторяют, собирая более узкую фракцию с $T_{\text{кип}}$ $55-57^{\circ}\text{C}$ (9 мм рт. ст.) (прим. 2).

Примечания

1. Рекомендуется применять капельную воронку с удлиненным носиком, который должен быть погружен в реакционную смесь. При использовании низкотемпературного термометра его погружают в колбу лишь после смешивания основания с кислотой, так как при этом смесь разогревается.

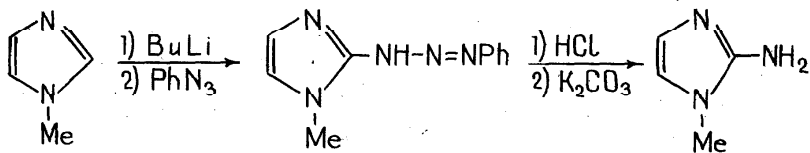
2. Предложенная методика может быть использована и для получения замещенных 2-бромтиазолов [396]. 2-Бромтиазол получают также бромированием тиазола действием N-бромсукцинимидом в CCl_4 [397].

3.5. Превращения функциональных групп и другие реакции

2-Амино-1-метилимидазол

2-Амино-1-метилимидазол легко образуется при гидролитическом расщеплении 1-метил-2-фенилтриазеноимидазола, который синтезируют из 2-литий-1-метилимидазола и фенилазида [398].

Реакцию проводят в четырехгорлой полулитровой колбе, снабженной винтовой мешалкой, капельной воронкой и трубкой для подвода газа. Четвертое горло соединяют со склянкой Тищенко, запол-



ненной сухим инертным растворителем (толуол, ксилол) и используемой для установления герметичности прибора. В случае применения трехгорлой колбы вместо направляющей трубки для мешалки берут тройник, боковой отросток которого соединяют со склянкой Тищенко.

К 2,5 г (0,036 моль) мелко нарезанного лития в 90 мл абсолютного эфира при перемешивании в атмосфере азота (прим. 1) прибавляют по каплям в течение 1 ч при 0° С раствор 19,4 мл (0,18 моль) бромистого бутила в 40 мл эфира. После этого смесь перемешивают еще 20—30 мин, охлаждают до —10 ... —15° С и затем в течение 1,5 ч прибавляют к ней раствор 8,2 г (0,1 моль) 1-метилимидазола в 50 мл эфира. Спустя 1 ч к образовавшемуся 2-литий-1-метилимидазолу прибавляют при той же температуре в течение 30 мин раствор 16,66 г (0,14 моль) фенилазида [264, с. 25] в 40 мл эфира. Через 1—1,5 ч в реакционную смесь приливают 45 мл воды и раствор нейтрализуют 20%-ной уксусной кислотой. Выпавший желтый осадок отфильтровывают, промывают водой и вносят порциями в 120 мл холодного 15%-ного раствора HCl, после смесь выдерживают при 80—90° С до прекращения выделения азота. Образовавшийся фенол экстрагируют из охлажденного раствора эфиром, водный слой кипятят с активированным углем, фильтруют и упаривают досуха. Оставшийся гидрохлорид 2-амино-1-метилимидазола растворяют в минимальном количестве этанола или бутанола и осаждают большим объемом эфира или этилацетата. После отделения соль, представляющую собой моногидрат, сушат на воздухе.

$T_{\text{пл}}$ 83° С. Выход 10,3—10,6 г (68—70%).

С целью выделения основания 2-амино-1-метилимидазола полученный гидрохлорид растворяют в 60 мл воды, обрабатывают 5 г поташа и многократно экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт сушат сульфатом натрия, хлороформ отгоняют и остаток перегоняют в вакууме.

$T_{\text{кип}}$ 136—137° С (5 мм рт. ст.), $T_{\text{пл}}$ 81,5—82,5° С. Соединение очень быстро чернеет при хранении, поэтому хранить его следует в виде гидрохлорида, выделяя основание перед реакцией. ИК спектр основания (ваз. масло): 3320, 3369 см^{-1} (NH_2). Спектр ПМР (CDCl_3): 3,32 (с., CH_3); 4,55 (с., NH_2); 6,38 (д., Н-5); 6,50 м. д. (д., Н-4); $J_{45}=1,5$ Гц (прим. 2).

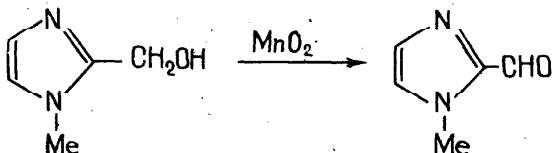
1. Баллонный азот очищают от кислорода, пропуская его через щелочной раствор пирогаллола. Полученный в лабораторных условиях азот сушат пропусканием через колонку с гранулированным КОН и промывную склянку с конц. H_2SO_4 . Вместо азота можно использовать аргон.

2. По аналогичной методике синтезированы 1-бензил- и 1-фенил-2-аминоимидазолы [398], а также 2-аминоимидазол [399]. В последнем случае в качестве исходного соединения был взят имидазол, имеющий в положении 1 лабильную тритильную группировку, которая легко гидролизуетсся в условиях расщепления триазена.

3. О других методах синтеза 2-аминоимидазолов см. [400].

1-Метил-2-формилимидазол

Описан способ получения 1-метил-2-формилимидазола окислением 2-гидроксиметил-1-метилимидазола диоксидом селена в диоксане [401]. Однако более удобно использовать в качестве окислителя активный диоксид марганца.



В двухгорлую колбу емкостью 0,25 л, снабженную мешалкой и хлоркальцевой трубкой, помещают 1,12 г (0,01 моль) **2-гидроксиметил-1-метилимидазола** и 75 мл абсолютного бензола. Смесь перемешивают 15 мин, прибавляют 4,6 г (0,05 моль) свежеприготовленного активного диоксида марганца (прим. 1), после чего продолжают перемешивание при комнатной температуре 5—6 ч. На следующий день диоксид марганца отфильтровывают и промывают бензолом (3×15 мл). Бензольный фильтрат упаривают досуха, остаток (0,9 г), представляющий собой смесь альдегида и небольшого количества исходного спирта, растворяют в 5 мл хлороформа и раствор пропускают через стеклянный фильтр (диаметр 4—5 см), заполненный на 1—1,5 см оксидом алюминия. Смесь элюируют хлороформом, собирая первую фракцию и следя за полнотой вымывания альдегида и его чистотой с помощью тонкослойной хроматографии. После испарения растворителя из элюата альдегид остается в виде масла, кристаллизующегося при растирании с петролевым эфиром ($T_{\text{кип}}$ 35—40° С). Сушат его в эксикаторе над P_2O_5 .

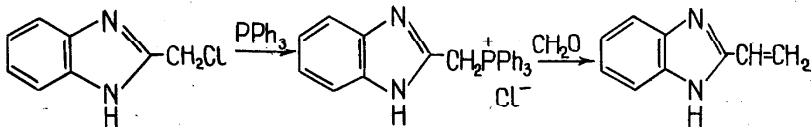
Выход 0,85 г (77%). $T_{\text{пл}}$ 38—39° С. По данным [401], $T_{\text{пл}}$ 41—42° С, $T_{\text{кип}}$ 82—84° С (4 мм рт. ст.). ИК спектр (CHCl_3): 1680 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ПМР (CDCl_3): 3,9 (3H, с., CH_3); 7,07—7,15 (2H, д., 4,5- H_2); 9,69 м. д. (1H, с., CHO) (прим. 2).

1. Активный диоксид марганца получают, одновременно прибавляя к горячему раствору 9,6 г перманганата калия в 60 мл воды при интенсивном перемешивании в течение 15 мин раствор 11 г тетрагидрата сульфата марганца в 15 мл воды и 11,7 мл 40%-ного раствора гидроксида натрия. По окончании прибавления смесь перемешивают еще 1 ч, темно-коричневый осадок отделяют и промывают водой до получения бесцветного фильтрата. Осадок диоксида марганца (8,8—9,2 г) высушивают при 110—120° С до постоянного веса и хранят в плотно закрытой склянке [402]. О применении активного диоксида марганца в органической химии см. обзоры [403, 321, с. 218].

2. Выход 1-метил-2-формилимидазола при использовании в качестве окислителя диоксида селена составляет 45—50% [401]. 1-Арил- [362] и 1-бензил-2-формилимидазолы [366] получены при окислении в этих условиях соответствующих спиртов с более высокими выходами.

2-Винилбензимидазол

2-Винилбензимидазол удобно получать с помощью реакции Виттига [404, 405]. Сначала из 2-хлорметилбензимидазола и трифенилфосфина готовят соответствующую соль фосфония. Ее вводят в реакцию с формалином в двухфазной системе хлороформ — вода, содержащей соду. Образующийся при этом *in situ* фосфоран легко реагирует с формальдегидом, давая хороший выход 2-винилбензимидазола. О реакции Виттига см. обзоры [406, 407].



(2-Бензимидазолилметил)трифенилфосфоний хлорид. Раствор 10 г (0,06 моль) 2-хлорметилбензимидазола [408] и 15,8 г (0,06 моль) трифенилфосфина (Осторожно! Ядовит!) в 60 мл сухого диоксана кипятят с обратным холодильником 3 ч, охлаждают и выпавший осадок соли фосфония отфильтровывают.

Выход 21 г (82%). $T_{пл}$ 289° С (из смеси этанола и диметилформамида).

2-Винилбензимидазол. В трехгорлой колбе емкостью 100 мл, снабженной мешалкой и капельной воронкой, готовят раствор 4,3 г (0,01 моль) соли фосфония в 15 мл хлороформа, приливают 2 мл 40%-ного раствора формалина и 8 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия. Смесь интенсивно перемешивают 1 ч при 20—25° С, затем добавляют по каплям 15 мл 15%-ного раствора HCl, водный слой отделяют, промывают его хлороформом (3×7 мл), нейтрализуют 10%-ным раствором NH_4OH и выпавший осадок отделяют, промывая на фильтре водой.

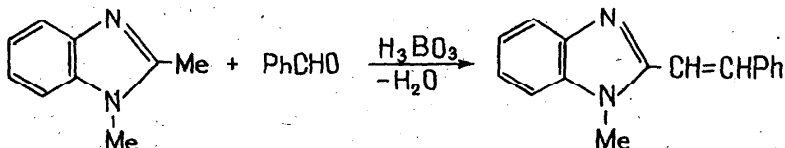
Выход 1,23 г (85%). $T_{пл}$ 186—187° С (из этилацетата). По данным [409], $T_{пл}$ 187—189° С.

Примечание

По аналогичным методикам получены 2-винилбензимидазолы, замещенные в положении 1 и в бензольном кольце [410].

1-Метил-2-стирилбензимидазол

Метильная группа в положении 2 бензимидазола благодаря электроноакцепторному влиянию гетерокольца способна вступать в конденсацию с альдегидами. Так, при нагревании 1, 2-диметилбензимидазола с бензальдегидом в присутствии борной кислоты образуется 1-метил-2-стирилбензимидазол [411].



В круглодонной колбе емкостью 100 мл, снабженной обратным воздушным холодильником, нагревают при 195—200° С в течение 2,5 ч смесь 10,1 мл (0,1 моль) бензальдегида; 14,6 г (0,1 моль) 1, 2-диметилбензимидазола [412] и 31 г (0,5 моль) борной кислоты. Образующаяся в ходе реакции вода испаряется через холодильник. После охлаждения к застывшему плаву прибавляют 50 мл этанола и нагревают до образования раствора, по охлаждении которого выкристаллизовывается 1-метил-2-стирилбензимидазол. Его отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола и перекристаллизовывают из смеси бензол-петролейный эфир.

Получается 12,4 г (53%) продукта реакции в виде мелких бесцветных игл с $T_{пл}$ 113—114° С.

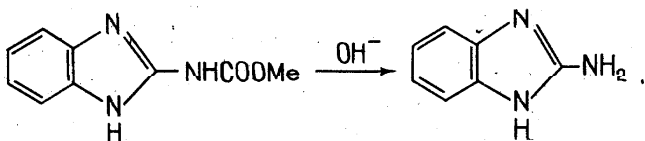
Примечание

По аналогичной методике можно синтезировать и другие 2-стирилбензимидазолы [411, 413]. 2-Стирилбензимидазолы получают также путем циклизации гидрохлоридов *о*-фенилендиаминов с коричной кислотой [414] или из *о*-фенилендиамина и коричневого альдегида в присутствии ацетата меди [253].

2-Аминобензимидазол

Наиболее простые способы получения 2-аминобензимидазола — взаимодействие *о*-фенилендиамина с бромцианом [415], хлорцианом [416] или цианамидом [417], однако ввиду токсичности галогенцианов и неустойчивости цианамида получать 2-аминобензимидазол в лабораторных условиях более удобно щелочным или кислотным гидролизом технического метил-*N*-бензимидазолил-2-карбамата (БМК) [418], выпускаемого промышленностью в качестве промежуточного продукта в синтезе системного фунгицида «беномил».

К суспензии 100 г (0,52 моль) БМК в 500 мл воды прибавляют раствор 50 г (1,23 моль) 98%-ного NaOH в 150 мл воды. Смесь кипя-



тят 1,5 ч в литровой круглодонной колбе с обратным холодильником, добавляют 10 г активированного угля и кипятят еще 30 мин. Уголь отфильтровывают из горячего раствора на воронке горячего фильтрования, промывают на фильтре горячей водой (4×25 мл). Фильтрат обрабатывают 40 мл конц. HCl, осторожно прибавляя ее небольшими порциями при перемешивании (сильное вспенивание), и охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой (5×30 мл) и высушивают при $100-120^\circ\text{C}$.

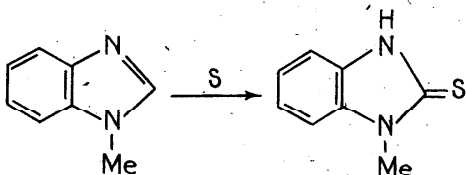
Выход 45,2—54,8 г (65—79%) в зависимости от качества партии технического БМК.

Слегка бежеватые чешуйки с $T_{\text{пл}} 229-230^\circ\text{C}$. ИК спектр (ваз. масло): 1564 (кольцо), 1658 (δNH_2), 3375 см^{-1} (νNH_2).

Полученный амин можно использовать для дальнейших синтезов без дополнительной очистки. При необходимости его очищают перекристаллизацией из воды (35 г в 250 мл воды) с применением активированного угля.

1-Метилбензимидазолин-2-тион

1-Алкилбензимидазолин-2-тионы удобно получать в лабораторных условиях сплавлением 1-алкилбензимидазолов с серой [419]. Хотя механизм этой реакции точно не известен, он, предположительно, носит радикальный характер. О взаимодействии органических соединений с серой см. монографию [420].



Смесь 26,4 г (0,2 моль) 1-метилбензимидазола и 6,4 г (0,2 моль) порошкообразной серы нагревают в полулитровой круглодонной термостойкой колбе 1 ч при $260-270^\circ\text{C}$ (силиконовая баня). Плав охлаждают до начала кристаллизации и растворяют в 200 мл 10%-ного раствора NaOH. Раствор обесцвечивают кипячением с активированным углем (2 г), а затем осаждают 1-метилбензимидазолин-2-тион конц. HCl.

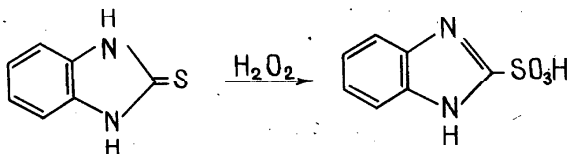
Выход 30,2—31,2 г (92—95%). $T_{пл}$ 187—188° С. Соединение можно вводить в дальнейшие синтезы без дополнительной очистки. При необходимости его перекристаллизовывают из спирта, получая бесцветные иглы с $T_{пл}$ 195° С [421].

Примечание

По аналогичной методике может быть получен бензимидазолин-2-тион [419].

Бензимидазол-2-сульфокислота

Бензимидазол-2-сульфокислота благодаря легкости замещения сульфогруппы на различные нуклеофильные остатки служит удобным промежуточным продуктом в ряду бензимидазола. Обычно ее получают окислением бензимидазолин-2-тиона перманганатом калия [422] или перекисью водорода [423].



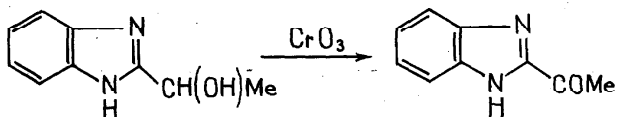
В трехгорлой литровой колбе, снабженной мешалкой, термометром и капельной воронкой (Не допускать герметичности прибора!), растворяют 75 г (0,5 моль) бензимидазолин-2-тиона [172, с. 295; 264, с. 41] в растворе 40 г (1 моль) NaOH в 200 мл воды. Полученный раствор охлаждают до 20° С и прибавляют к нему по каплям при энергичном перемешивании и охлаждении ледяной водой 300 мл 30%-ного раствора H_2O_2 с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 37—40° С. Первые 100—150 мл перекиси водорода необходимо добавлять особенно осторожно, так как вследствие сильного разогревания возможен выброс реакционной массы. По окончании прибавления H_2O_2 смесь перемешивают при комнатной температуре еще 4 ч, а затем оставляют на ночь. На следующий день раствор при необходимости фильтруют и подкисляют конц. HCl до pH 1—2. Белоснежный осадок бензимидазол-2-сульфокислоты отфильтровывают из охлажденного раствора, тщательно промывают ледяной водой, ацетоном, эфиром и высушивают при 100—120° С.

Выход 69,5—79,5 г (70—80%). $T_{пл}$ 365—368° С.

2-Ацетилбензимидазол

2-Ацетилбензимидазол получают окислением 2-(1-гидроксиэтил)-бензимидазола хромовым ангидридом [424].

В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 0,25 л, снабженной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, раство-



ряют 32,4 г (0,2 моль) 2-(1-гидроксиэтил)бензимидазола (прим. 1) в 100 мл ледяной уксусной кислоты. Полученный раствор нагревают до 90° С и при интенсивном перемешивании приливают к нему по каплям в течение 25—30 мин раствор 15 г (0,15 моль) хромового ангидрида в 50 мл воды. По окончании прибавления смесь перемешивают при нагревании на кипящей водяной бане 1 ч, затем выливают в 0,5 л холодной воды. Выпавший хлопьевидный осадок сразу отделяют, промывают 20 мл воды, фильтрат нейтрализуют 22%-ным раствором аммиака до pH 7—8. Выделившийся осадок 2-ацетилбензимидазола через 3—4 ч отфильтровывают и промывают водой. Кристаллизуют из бензола или водного спирта (1:1).

Выход 18—20 г (55—63%). $T_{пл}$ 188—189° С. Дополнительное количество кетона можно получить, многократно экстрагируя фильтрат хлороформом. ИК спектр (ваз. масло): 1670 (C=O), 3300 $см^{-1}$ (NH) (прим. 2, 3).

Примечания

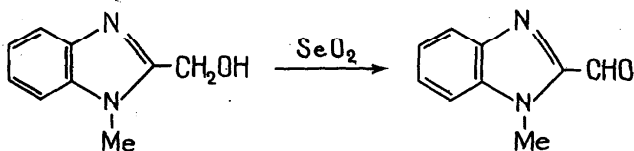
1. 2-(1-Гидроксиэтил)бензимидазол синтезируют кипячением в течение 2—3 ч смеси *o*-фенилендиамина (0,2 моль), 70 мл 40%-ной молочной кислоты, 40 мл конц. HCl и 100 мл воды. Раствор очищают активированным углем, фильтруют и нейтрализуют раствором аммиака, получая конечный спирт с выходом 70%. $T_{пл}$ 178—179° С (из воды) [248].

2. 2-Ацетилбензимидазол получен также окислением 2-(1-гидроксиэтил)бензимидазола активной двуокисью марганца в среде тетрагидрофурана [425].

3. В работе [426] предложен способ получения 2-ацетилбензимидазола, основанный на свободнорадикальном замещении сульфогруппы в бензимидазол-2-сульфокислоте ацетильным радикалом, который генерируют окислительным декарбоксилированием пировиноградной кислоты. О реакциях свободнорадикального замещения в гетероароматическом ряду см. обзоры [427—431].

1-Метил-2-формилбензимидазол

При окислении 1, 2-диметилбензимидазола селенистым ангидридом в толуоле или диоксане образуется 1-метил-2-формилбензимидазол [412, 432]. Использование в качестве исходного соединения 2-гидроксиметил-1-метилбензимидазола приводит к более высоким и стабильным выходам.



В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным водяным холодильником, помещают раствор 11,3 г (0,07 моль) 2-гидроксиметил-1-метилбензимидазола [433] в 100 мл абсолютного диоксана, нагревают его до кипения и при интенсивном перемешивании небольшими порциями в течение 40—50 мин вносят 4,2 г (0,038 моль) свежевозогнанного диоксида селена (прим. 1). По окончании прибавления кипятят смесь еще 2 ч, охлаждают, черный осадок селена отделяют декантацией и промывают диоксаном (2×10 мл). Диоксановый раствор упаривают, кристаллический остаток перекристаллизовывают из 10 частей воды, получая 1-метил-2-формилбензимидазол в виде бесцветных пластинок с $T_{пл}$ 119—120°C. Выход 9,8—10,3 г. (87—92%). ИК спектр (KBr): 1700 cm^{-1} (C=O) (прим. 2, 3).

Примечания

1. Селенистый ангидрид ядовит, при попадании на кожу вызывает болезненные язвы. Его возгоняют в высоком термостойком стакане, закрытом часовым стеклом. Нагревание осуществляют на электроплитке (400—450°C). Для предотвращения восстановления SeO_2 к препарату перед нагреванием добавляют 1—2 капли конц. HNO_3 . Температура возгонки SeO_2 325°C.

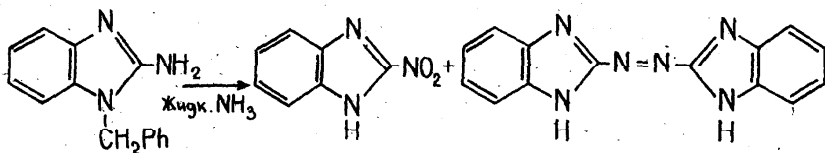
2. При окислении 2-гидроксиметил-1-метилбензимидазола персульфатом калия в присутствии $AgNO_3$ выход альдегида составляет 26% [432]. Применение в качестве окислителя активной MnO_2 позволяет повысить выход до 60—65%.

3. 1-Метил-2-формилбензимидазол получен также с высокими выходами окислением 1, 2-ди-(1-метилбензимидазол-2)этандиола-1, 2 с помощью тетраацетата свинца [434] или перйодата калия [435].

2-Нитро- и 2, 2'-азобензимидазол

Обычным методом превращения ароматической аминогруппы в нитрогруппу является диазотирование и последующее нагревание соли диазония с нитритом натрия в присутствии солей меди. Кроме того, аминогруппа, находящаяся в электронодефицитных положениях азинов, может быть окислена до нитрогруппы с помощью надкислот. Приводимая ниже реакция представляет собой, по-видимому, единственный известный пример необычайно легкого автоокисления аминогруппы в 2-аминобензимидазоле, в результате которого образуется смесь 2-нитро- и 2, 2'-азобензимидазолов с некоторым преобладанием последнего [436, 437]. Реакция представляет препаративный интерес в особенности потому, что 2-нитробензимидазол — бензол антибиотика азомицина (2-нитроимидазол). Механизм реакции предположительно заключается в образовании смеси ди- и три-N-анионов 2-аминобензимидазолов в результате восстановительного дебензилирования исходного соединения и ионизации в нем 2-аминогруппы. Полианионы легко окисляются кислородом воздуха с образованием конечных соединений. Интересно, что если проводить эту реакцию с самим 2-аминобензимидазолом, например,

действуя на него *n*-бутиллитием в эфире, то образуется практически только 2, 2'-азобензимидазол. Это свидетельствует о том, что важную роль в образовании 2-нитробензимидазола играет генерирующийся в смеси бензильный анион. Более подробно об этой и родственной реакциях см. в [438].



В трехгорлой колбе емкостью 100 мл, снабженной мешалкой и трубками для подвода и отвода газа, собирают 60—70 мл жидкого аммиака (прим. 1) и вносят в него 4,46 г (0,02 моль) 1-бензил-2-аминобензимидазола [439]. К полученной суспензии при хорошем перемешивании прибавляют постепенно 1,4 г (0,06 моль) натрия, нарезанного мелкими кусочками. Каждый новый кусочек натрия следует прибавлять после исчезновения образующегося в первый момент синего окрашивания (прим. 2). Устойчивое синее окрашивание появляется после добавления около 1 г (0,043 моль) натрия. Оставшийся натрий может быть прибавлен в течение ~5 мин.

Реакционную массу перемешивают 1 ч при -70°C (баня со смесью сухого льда и ацетона), а затем 1 ч при -33°C (без бани). После этого боковые отверстия колбы открывают и дают аммиаку свободно испаряться. Остаток выдерживают на воздухе для завершения окисления еще 15—20 ч. Уже в процессе испарения аммиака появляется интенсивная оранжево-красная окраска, которая при стоянии усиливается. На другой день к сухому остатку приливают 30 мл воды, раствор отфильтровывают от небольшого количества кристаллов побочных продуктов (в основном это 2-аминобензимидазол), фильтрат встряхивают с 20—30 мл этилацетата (прим. 3) и выпавшие при этом оранжево-красные кристаллы 2, 2'-азобензимидазола отфильтровывают, промывают водой.

Выход 1,6 г (61%). $T_{\text{пл}} 350^{\circ}\text{C}$. УФ спектр (0,1 н. NaOH), λ_{max} (lg ϵ): 420 нм (4,31) с концевой абсорбцией до ~600 нм. Соединение получается достаточно чистым для большинства синтетических целей. При необходимости его можно перекристаллизовать из смеси диметилформамида и воды.

При дальнейшем подкислении водного раствора, оставшегося после отделения азосоединения, ледяной уксусной кислотой или конц. HCl, выпадают желтые кристаллы нитропродукта. Выход 1,11 г (34%). Соединение очищают перекристаллизацией из бензола или метанола, переосаждением из щелочного раствора, возгонкой при

190—195° С (3 мм рт. ст.) или хроматографически на окиси алюминия, (элюент — ацетон-хлороформ, 1:1).

Чистое вещество плавится с разложением при 258° С. УФ спектр (метанол), λ_{max} (lg ϵ): 342 нм (4,00) с концевой абсорбцией до ~450 нм; (0,1 н. NaOH): 365 нм (4,31) с концевой абсорбцией до ~500 нм.

Примечания

1. Простая установка для получения жидкого аммиака и правила работы с ним описаны в книге [55]. Можно также пользоваться баллонным аммиаком, сразу наливая его в реакционную колбу.

2. Синий цвет имеет раствор натрия в жидком аммиаке. Полагают, что он обусловлен сольватированными свободными электронами.

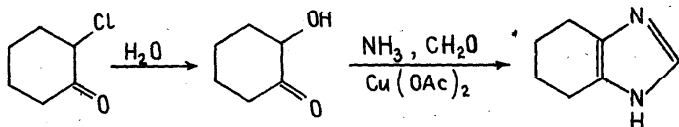
3. 2-Нитро- и 2,2'-азобензимидазол несколько различаются по своей кислотности, причем последний является более слабой NH-кислотой. Если осаждают азосоединение из щелочного раствора кислотой, то в осадок увлекается и некоторое количество нитросоединения. Удобно применение в этих целях этилацетата. По-видимому, образующаяся при его гидролизе и постепенно выделяющаяся уксусная кислота селективно осаждает 2,2'-азобензимидазол, тогда как 2-нитробензимидазол остается при этом в растворе.

4. Выход 2-нитробензимидазола в этой реакции можно поднять до 40—43%, если увеличить количество натрия до 4 эквивалентов или заменить натрий калием [437, 438]. С выходом 43% получается 2-нитробензимидазол и при действии в аналогичных условиях натрия на 1-бензгидрил-2-аминобензимидазол [438]. Описан синтез 2-нитробензимидазола из 2-аминобензимидазола с помощью диазометода [440, 441].

5. 2,2'-Азобензимидазол образуется с выходом 40% при окислении спиртового раствора 2-аминобензимидазола щелочным раствором гипохлорита натрия [442]. Значительно лучшие результаты дает этот метод при окислении 1-замещенных 2-аминобензимидазолов.

4,5,6,7,-Тетрагидробензимидазол

Приводимая ниже пропись [263] представляет собой пример синтеза имидазолов по методу Вейденхагена. В соответствии с этим методом ацилоин (в данном случае 1,2-циклогексанолон) нагревают с водным аммиаком и альдегидом в присутствии ацетата меди. Роль ацетата меди заключается в окислении ацилоина до α -дикетона, который реагирует с аммиаком, образуя α -динимил. Реакция последнего с альдегидом приводит к отщеплению молекулы воды и замыканию имидазольного кольца. Обзоры по химии имидазолов см. [202, 214].



1,2-Циклогексанонон. В литровую двугорлую колбу, снабженную эффективной мешалкой, загружают 57 г (0,43 моль) 2-хлорциклогексанола [265, с. 483], 500 мл воды и 120 г (0,87 моль) поташа. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 35—40 ч при изоляции от света, после чего отфильтровывают осадок 1,2-циклогексанонона, промывают его на фильтре небольшим количеством бензола и эфиром.

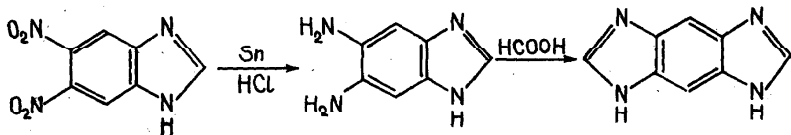
Выход сырого продукта 28,5 г (61%). Его очищают перегонкой в вакууме при 83—86°C (13 мм рт. ст.). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 113—114°C (из спирта).

4,5,6,7-Тетрагидробензимидазол. В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 3 л готовят раствор 13,7 г (0,12 моль) 1,2-циклогексанонона в 700 мл 50%-ного водного метанола. К нему прибавляют раствор 60 г (0,3 моль) ацетата меди в 1200 мл 22%-ного водного аммиака, 23 мл (0,35 моль) 40%-ного формалина и 23 мл 40%-ного раствора едкого натра. Смесь перемешивают на водяной бане при 80°C 1 ч. По охлаждении отфильтровывают на стеклянном фильтре медную соль тетрагидробензимидазола (~9,9 г). В трехгорлую колбу емкостью 0,5 л, снабженную мешалкой и трубкой для ввода газа, помещают полученную медную соль и 250 мл 25%-ного этанола. Через смесь, подогретую до 60°C, пропускают в течение 3 ч ток сероводорода со скоростью 4—6 пузырьков в секунду. Затем осадок сульфида меди отфильтровывают, фильтрат упаривают до небольшого объема в вакууме водоструйного насоса и при нагревании на кипящей водяной бане. По охлаждении выпавший осадок тетрагидробензимидазола отфильтровывают.

Выход 4,3 г (30%). После перекристаллизации из смеси бензола и петролейного эфира получают бесцветные иглы с $T_{пл}$ 150°C.

Бензо[1,2-d: 4,5-d']диимидазол

5,6-Диаминобензимидазол, легко получаемый из 5,6-динитробензимидазола, при нагревании с муравьиной кислотой дает с хорошим выходом бензо[1,2-d: 4,5-d']диимидазол [368, 372].



5,6-Диаминобензимидазол. В одnogорлую круглодонную колбу помещают 16 г (0,135 моль) гранулированного олова, 50 мл концентрированной соляной кислоты и осторожно порциями вносят

5 г (0,024 моль) 5,6-динитробензимидазола. Каждое добавление вещества сопровождается бурной реакцией с сильным разогревом. По окончании прибавления горячий раствор сливают с остатков олова. По охлаждении из него выпадает двойная соль диамина с солью олова, которую отфильтровывают, хорошо отжимают от маточника, растворяют в воде и разрушают, пропуская через раствор ток сероводорода. Выпавший сульфид олова отфильтровывают, а фильтрат досуха упаривают на водяной бане.

Получают 3,8 г (72%) дигидрохлорида 5,6-диаминобензимидазола, который после двух перекристаллизаций из 2 н. HCl образует бесцветные пластинки с $T_{пл} > 360^\circ \text{C}$ (прим. 1).

Бензодиимидазол. В круглодонной колбе объемом 100 мл кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч 3,8 г (0,017 моль) дигидрохлорида 5,6-диаминобензимидазола в 50 мл муравьиной кислоты. По охлаждении смесь вдвое разбавляют водой и подщелачивают концентрированным водным аммиаком. Выпавшие кристаллы бензодиимидазола отфильтровывают, промывают водой и сушат в сушильном шкафу при 100°C .

Выход сырого продукта 2,1 г (79%). Для очистки его растворяют в разбавленной уксусной кислоте ($\sim 1:4$), кипятят с активированным углем и осаждают аммиаком. Мелкие белые иглы с $T_{пл} > 400^\circ$ [372] (прим. 2).

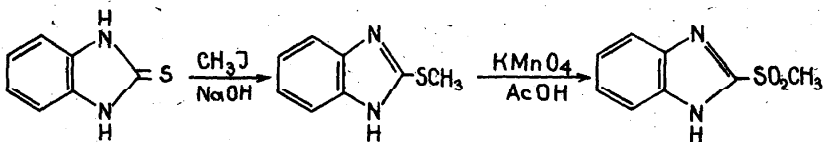
Примечания

1. При обработке водного раствора дигидрохлорида избытком аммиака получают свободный 5,6-диаминобензимидазол в виде бесцветных игл с $T_{пл} 212\text{—}213^\circ \text{C}$ (из воды). Он весьма устойчив и лишь слегка темнеет после хранения в течение нескольких недель в присутствии воздуха и света.

2. В работе [368] бензодиимидазол получали нагреванием эквимольных количеств диамина и муравьиной кислоты в 15%-ной соляной кислоте в запаянной трубке при 180°C в течение 1 ч. Выход 76%, $T_{пл} 360^\circ \text{C}$.

2-Метансульфонилбензимидазол

Амбидентный анион бензимидазолин-2-тиона метилируется исключительно по атому серы. При окислении 2-метилтиобензимидазола перманганатом калия в уксусной кислоте образуется 2-метансульфонилбензимидазол [443].



2-Метилтиобензимидазол. В трехгорлой колбе емкостью 250 мл, снабженной мешалкой и обратным холодильником, готовят раствор 15,0 г (0,1 моль) бензимидазолин-2-тиона и 4,2 г (0,105 моль) NaOH в 100 мл воды. К нему прибавляют 6,8 мл (15,6 г; 0,11 моль) иодистого метила. При этом смесь слегка разогревается, и примерно через 15 мин начинает образовываться бесцветный осадок. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывают, промывают водой.

Выход 14 г (85%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 202—203° С (из этилацетата).

2-Метансульфонилбензимидазол. В трехгорлой колбе емкостью 2 л, снабженной мешалкой и капельной воронкой (не допускать герметичности!), готовят раствор 24 г (0,146 моль) 2-метантиобензимидазола в 150 мл уксусной кислоты. Колбу охлаждают на ледяной бане и к ее содержимому при перемешивании прибавляют в течение 1 ч раствор 66 г (0,42 моль) $KMnO_4$ в 1 л воды с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше 30° С. После прибавления всего перманганата калия смесь перемешивают при комнатной температуре еще 3 ч и прибавляют 75—80 г $Na_2S_2O_5$ (прим. 1) до полного обесцвечивания раствора. Осадок песочного цвета отфильтровывают, промывают водой.

Выход сырого продукта 19,5 г (65%). Его можно очистить перекристаллизацией из этилацетата или воды (на 1 г вещества расходуется ~20 мл воды). Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 198—200° С. (прим. 2).

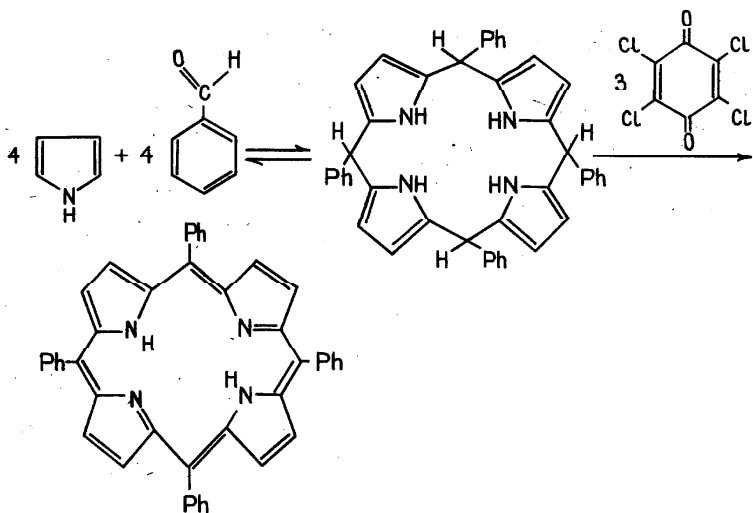
Примечания

1. Вместо пиросульфита натрия раствор можно также обесцвечивать, пропуская в него ток сернистого газа.

2. При окислении в аналогичных условиях других 1-замещенных 2-метилтиобензимидазола получены различные 1-R-2-метансульфонилбензимидазолы [444, 445].

мезо-Тетрафенилпорфирин

мезо-Тетрафенилпорфирин широко используется как модельное соединение для биохимического и физико-химического исследования порфиринов. Его получают путем взаимодействия эквимольных количеств пиррола и бензальдегида в присутствии эфирата трехфтористого бора. Первая стадия реакции, приводящая к образованию смеси тетрафенилпорфиногена и полипиррилметанов (на схеме не показаны), обратима. Однако прибавление хлоранила необратимо превращает тетрафенилпорфиноген в ароматический мезо-тетрафенилпорфирин (при окислении расходуется три моль-эквивалента хлоранила) [446]. Подробнее о химии порфиринов см. [5, с. 388].



В двухлитровую трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и трубкой для подвода газа, помещают 1 л дихлорметана (прим. 1). Колбу в течение 10 мин продувают азотом, затем вносят 1,53 мл (1,50 г; 0,015 моль) бензальдегида и 1,04 мл (1,005 г; 0,015 моль) **пиррола**. Смесь перемешивают 10 мин магнитной мешалкой, пропуская через нее слабый ток азота, после чего прибавляют 0,4 мл (0,001 моль) 2,5 М раствора эфирата трехфтористого бора в дихлорметане (прим. 2). Окраска смеси сразу становится розовой и вскоре углубляется до красно-фиолетовой. Реакционную колбу закрывают от комнатного света плотной тканью и перемешивают при комнатной температуре 1 ч, продолжая пропускать азот. После этого в один прием прибавляют 2,77 г (0,011 моль) хлоранила и нагревают смесь 1 ч на водяной бане (температура воды в бане 45—50° С) без перемешивания, но с затемнением и пропусканием азота. Затем реакционную смесь упаривают на ротационном испарителе до объема ~50 мл (прим. 3), и остаток выливают в фарфоровую чашку на тщательно перемешанную смесь 10 г силикагеля (40/100 меш) и 2,5 г ВаСО₃ (тонкоизмельченный порошок). Полученную пасту оставляют на ночь сушиться на воздухе. После высушивания она представляет собой темно-серый порошок. Его помещают на верх хроматографической колонки, заполненной смесью, состоящей из 90% силикагеля (40/100 меш) и 10% тонкоизмельченного карбоната бария (толщина колонки 2,8 см, высота слоя наполнителя 40 см).

Колонку элюируют смесью дихлорметан — гексан (3:1), вымывая всю фиолетовую зону (прим. 4), на что идет ~800 мл элюента. Красно-фиолетовый элюат упаривают до объема ~30—40 мл. Выпавшие фиолетовые кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном. Выход сырого продукта 1,22 г (52,5%). По данным тонкослойной хроматографии (силикагель, CH_2Cl_2 — петролейный эфир, 1:1) полученный продукт (R_f 0,29) содержит лишь незначительную примесь с R_f 0,40. Ее можно отделить перекристаллизацией вещества из смеси дихлорметана с метанолом.

мезо Тетрафенилпорфирин представляет собой темно-фиолетовые призмы с $T_{\text{пл}} > 300^\circ \text{C}$. УФ спектр (бензол), λ_{max} ($\lg \epsilon$): 419 (5,68), 483 (3,57), 515 (4,30), 548 (3,92), 592 (3,76), 649 нм (3,58). ИК спектр (CHCl_3): 3320 см^{-1} (NH) (прим. 5, 6).

Примечания

1. Промышленный дихлорметан следует предварительно очистить. Для этого его последовательно промывают 10%-ной серной кислотой, 10%-ной щелочью, водой, сушат поташом и перегоняют, собирая фракцию с $T_{\text{кип}}$ 39,8—40,1° С.

2. Для приготовления раствора эфирата трехфтористого бора такой концентрации 1,23 мл свежеперегнанного $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ ($T_{\text{кип}}$ 125—126° С) разбавляют дихлорметаном до объема 4 мл.

3. Ввиду большого расхода дихлорметана отогнанный дихлорметан следует собирать и использовать для последующей хроматографии. Дихлорметан сильно летуч, и при использовании ротационного испарителя, если приемник сильно не охлаждать, могут наблюдаться большие его потери. Если такой возможности нет, отгонку дихлорметана лучше вести с прямым холодильником Либиха.

4. Перед фиолетовой зоной следует собрать и отбросить небольшой (~20 мл) бесцветный предгон. После полного вымывания *мезо*-тетрафенилпорфирина в хроматографической колонке остается весьма обширная травянисто-зеленая зона, а также небольшая черно-коричневая зона на старте.

5. Основным методом идентификации *мезо*-тетрафенилпорфирина является измерение его спектра поглощения в видимой области.

6. Приведенная методика пригодна также для получения *мезо*-тетраарилпорфиринов, содержащих в арильных ядрах лабильные заместители. Другой способ получения *мезо*-тетрафенилпорфирина заключается в нагревании пиррола и бензальдегида в кипящей пропионовой кислоте [447]. Он позволяет нарабатывать большие количества тетрафенилпорфирина, но дает меньший выход (~20%).

УКАЗАТЕЛЬ

промежуточных и вспомогательных веществ,
получение которых описано в книге

2-Амино-1-метил-3-фенацилбензимидазолий бромид	14
o-Аминотиофенол	93
2-Ацетоксиметилпиридин	67
2-Ацетокспиридин	60
Ацтофсена фенилгидразон	10
(2-Бензимидазолилметил) трифенилфосфоний хлорид	129
Гидроксиламин-0-сульфокислота	106
2-(2-Гидроксиэтиламино) бензимидазол	124
5,6-Диаминобензимидазол	137
1,2-Диаминонафталин	86
1,8-Диаминонафталин	88
N,N'-Диацетилэтилендиамин	72
1,3-Диметил-6-аминоурацил	42
1,3-Диметил-5-нитрозо-6-аминоурацил	42
1,3-Диметилперимидиний йодид	122
1,4-Диметил-2,3,6-трифенилпиперидол-4	36
2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	34
2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(<i>m</i> -нитрофенил)-1,4-дигидропиридин	33
3,6-Дифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин	44
α,α -Диформаидо- <i>o</i> -нитротолуол	48
N-(2,2-диэтоксиэтил) гуанидина сульфат	75
Изонитрозоацетанилид	12
Имидазола серебряная соль	96
Калия гидроксид (безводный, порошкообразный)	120
Марганца диоксид (активный)	129
2-Метилимидазолин	72
2-Метилтиобензимидазол	139
2-Метилтио-1,3-дитиолий иодид	201
1-Метил-2,3,6-трифенилпиперидон-4	36
2-Метил-1-фенацилпиридиний бромид	13
N-метил-N-формил-N'-бензоил-1,8-диаминонафталин	108
Натрия гипохлорит (раствор)	114
Натрия трихлорацетат	37
<i>m</i> -Нитробензолсульфокислота (натриевая соль)	46
<i>o</i> -Нитрофенилазид	91
Пироксизевая кислота	15
Полифосфорная кислота	11
Ртуты трифторацетат	24
1,2,4-Триазолин 3,(5) тион	76
2,4,5-Трибромимидазол	ГН
Триметилфениламмония гидроксид	104
1-Фенацил-2-хлорбензимидазол	13
2-Фенил-2,3-дигидроперимидин	89
N-фенил- <i>o</i> -фенилендиамин	79
<i>o</i> -Формаидобифенил	47
2-(2-Хлорэтиламино) бензимидазол	124
1,2-Циклогексанолон	137
Цинковая пыль (активация)	8

ЛИТЕРАТУРА

1. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений.—М.: Мир.—1971.
2. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений.—М.: Мир.—1975.
3. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений.—М.: Высшая школа.—1978.
4. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов.—М.: Химия.—1985.
5. Общая органическая химия. Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы.—М.: Химия.—1985.
6. Comprehensive Heterocyclic Chemistry//Ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees.—Vol. 1—8: Pergamon Press.—1984.
7. Жунгиету Г. И., Будылин В. А., Кост А. Н. Препаративная химия индола.—Кишинев: Штиинца.—1975.
8. Жунгиету Г. И., Суворов Н. Н., Кост А. Н. Новые препаративные синтезы в индольном ряду.—Кишинев: Штиинца.—1983.
9. Дорофеев Г. Н., Садекова Е. И., Кузнецов Е. В. Препаративная химия пирилевых солей.—Ростов н/Д: Изд-во РГУ.—1972.
10. Садыков А. С., Отрошенко О. С., Курбатов Ю. В. Синтезы органических препаратов пиридинового ряда.—Ташкент: Фан.—1974.
11. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 14. Ереван: Изд-во АН АрмССР.—1984.
12. Fitton A. O., Smalley R. K. Practical Heterocyclic Chemistry.—L.; N. Y.: Academic Press.—1968.
13. Elguero J., Marzin C., Katritzky A. R. e. a. The Tautomerism of Heterocycles.—N. Y.: Academic Press.—1976.
14. Катрицкий А. Р.//Успехи химии.—1972.—Т. 41.—№ 4.—С. 700.
15. Шейнкер Ю. Н.//Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук.—1980. Вып. 1.—№ 2.—С. 37.
16. Jones R. A., Bean G. P. The Chemistry of Pyrroles.—L.; N. Y.: Academic Press.—1977.
17. Синтезы органических препаратов. Сб. 1.—М.: ИЛ.—1949.—С. 355.
18. Keller-Schierlein W., Mihailovic M. J., Prelog V.//Helv. Chim. Acta.—1958.—Bd. 41.—S. 220.
19. Adkins H., Coonradt H.//J. Am. Chem. Soc.—1941.—Vol. 63.—P. 156.
20. Гетероциклические соединения//Под ред. Р. Эльдерфильда.—Т. 1.—М.: ИЛ.—1953.—С. 219.
21. Синтезы органических препаратов. Сб. 2.—М.: ИЛ.—1949.—С. 218.
22. Михалева А. И., Трофимов Б. А., Васильев А. Н.//ХГС.—1979.—№ 2.—С. 197.
23. Трофимов Б. А., Михалева А. И.//ХГС.—1980.—№ 10.—С. 1299.
24. Трофимов Б. А., Коростова С. Е., Михалева А. И. и др.//ХГС.—1983.—№ 2.—С. 273.
25. Михалева А. И., Трофимов Б. А., Васильев А. И. и др.//ХГС.—1982.—№ 9.—С. 1202.
26. Робинсон Б.//Успехи химии.—1971.—Т. 40.—№ 8.—С. 1434.
27. Китаев Ю. П., Троспольская Т. В.//ХГС.—1978.—№ 8.—С. 1011.
28. Грайндберг И. И., Сорокин В. И.//Успехи химии.—1974.—Т. 43.—№ 2.—С. 266.
29. Robinson B. The Fischer Indole Synthesis.—N. Y.: J. Wiley & Sons. 1982.
30. Sandmeyer T.//Helv. Chim. Acta.—1919.—Bd. 2.—S. 234.
31. Жунгиету Г. И., Рехтер М. А. Изатин и его производные.—Кишинев: Штиинца. 1977.

32. O'Sullivan D. G., Sadler P. W.//J. Chem. Soc.—1956.— P. 2202.
33. Органикум. М.: Мир.—1979.— Т. 2.— С. 282.
34. Tschitschibabin A. E.//Ber.—1927.— Bd. 60.— S. 1607.
35. Простаков Н. С., Бактибаев О. Б.//Успехи химии.—1975.— Т. 44.— № 9.— С. 1649.
36. Mosby W. L. Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms.— N. Y.: Wiley Intersci.—1961.— Part 1.— P. 239—321.
37. Blewitt H. L. In: Special Topics in Heterocyclic Chemistry//Ed. A. Welsberger, E. C. Taylor.— N. Y.: Wiley Intersci.—1977.— P. 117—178.
38. Кочергин П. М., Пономарь В. С. А. с. 230827 СССР, 1968//Бюл. изобр.—1968.— № 35.
39. Пономарь В. С., Кочергин П. М.//ХГС.—1972.— № 2.— С. 253.
40. Симонов А. М., Кочергин П. М.//ХГС.—1965.— № 2.— С. 316.
41. Benzimidazoles and Its Congeneric Tricyclic Compounds//Ed. P. N. Preston, D. M. Smith, G. Tennant. Parts 1, 2.— N. Y.: Wiley Intersci.—1981.
42. Симонов А. М., Анисимова В. А.//ХГС.—1968.— № 6.— С. 1102.
43. Bosshard P., Engster C. H.//Adv. Heterocycl. Chem.—1966.— Vol. 7.— P. 378.
44. Dean F. M.//Adv. Heterocycl. Chem.—1982.— Vol. 30.— P. 106; Vol. 31.— P. 237.
45. Успехи химии фурана//Под ред. Э. Я. Лукевица.— Рига: Зинатне.—1978.
46. Назарова З. Н., Новиков В. Н. Методы получения хим. реактивов и препаратов. Вып. 17.— М.: Изд-во ИРЕА. 1968.— С. 160.
47. Пономарев А. А. Синтезы и реакции фурановых веществ.— Саратов: Изд-во СГУ.—1960.— С. 71, 160.
48. Harrison R. J., Moyle M.//Org. Syn.—Coll. vol. 4.—1963.— P. 493.
49. Юрьев Ю. К. Практические работы по органической химии. Вып. 1, 2.— М.: Изд-во МГУ.—1964.— С. 213.
50. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 1.— Ереван: Изд-во АН АрмССР.—1965.— С. 54.
51. Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. Синтетические лекарственные средства.— М.: Медицина.—1983.— С. 173.
52. Эллинг Н. Успехи органической химии. Т. 2.— М.: Мир.—1964.— С. 62.
53. Balaban A. T., Nenitzescu S. D.//Chem. Ber.—1960.— Bd. 93.— S. 599.
54. Mayer R., Gebhardt B.//Chem. Ber.—1964.— Bd. 97.— S. 1298.
55. Пожарский А. Ф., Симонов А. М. Аминирование гетероциклов по Чичабинину.— Ростов н/Д: Изд-во РГУ.—1971.
56. Narita M., Pittman C. U.//Synthesis.—1976.— N 8.— P. 489.
57. Любовская Р. Н.//Успехи химии.—1983.— Т. 52.— № 8.— С. 1301.
58. Challenger F., Mason E. A., Holdsworth E. C. e. a.//J. Chem. Soc.—1953.— N 1.— P. 292.
59. Гетероциклические соединения//Под ред. Р. Эльдерфильда. Т. 6.— М.: ИЛ.—1960.— С. 568.
60. Bodea C., Silberg I.//Adv. Heterocycl. Chem.—1968.— Vol. 9.— P. 321.
61. Knoevenagel E.//J. Prakt. Chem.—1914.— Bd. 89.— S. 1.
62. Saraf S., Akram Khan M., Al-Monsawi S.//Heterocycles.—1982.— Vol. 19.— N 5.— P. 935; N 6.— P. 1149.
63. Reddy J. S.//Chem. Ind.—1965.— P. 1426.
64. Heaney H., Ley S. V.//Chem. Soc. Perkin 1.—1973.— P. 499.
65. Суворов Н. Н., Смушкевич Ю. И., Вележева В. С. и др.//ХГС.—1976.— № 2.— С. 191.
66. Jonczyk A., Makosza M.//Rocz. Chem.—1975.— Vol. 49.— N 6.— P. 1203.
67. Bocchi V., Casnati C., Dossena A. e. a.//Synthesis.—1976.— N 6.— P. 414.
68. Barry J., Bram G., Decodts G. e. a.//Tetrah. Lett.—1982.— Vol. 23.— N 51.— P. 5407.

69. Barco A., Benetti S., Pollini G. P. e. a. // *Synthesis*.—1976.— N 2.— P. 124.
70. Guida W. C., Mathre D. J. // *J. Org. Chem.*—1980.— Vol. 45.— P. 3172.
71. Филимонов В. Д., Сироткина Е. Е., Цехановская Н. А. // *ЖОрХ*.—1979.— Т. 15.— № 1.— С. 174.
72. Шостаковский М. Ф., Скворцова Г. Г., Домнина Е. С. // *Успехи химии*.—1969.— Т. 38.— № 5.— С. 892.
73. Sandler S. R. // *Chem. Ind.*—1973.— P. 134.
74. Polaczek J., Dobeich M. // *Wiad. Chem.*—1973.— Vol. 27.— P. 633.
75. Минкин В. И., Дорофеев Г. Н. // *Успехи химии*.—1960.— Т. 29.— № 11.— С. 1301.
76. Smith G. F. // *J. Chem. Soc.*—1954.— P. 3842.
77. Sulverstein R. M., Ryskiewicz E., Willard C. e. a. // *J. Org. Chem.*—1955.— Vol. 20.— P. 668.
78. Young E. H. // *J. Chem. Soc.*—1958.— P. 3493.
79. Каменов Л., Юдин Л. Г., Будылин В. А. и др. // *ХГС*.—1970.— № 7.— С. 923.
80. Бабиевский К. К., Кочетков К. А., Беликов В. М. А. с. 632694 СССР, 1978 // *Бюл. изобр.*—1978.— № 42.
81. Kühn H., Stein O. // *Ber.*—1937.— Bd. 70.— S. 567.
82. Tramontini M. // *Synthesis*.—1973.— N 12.— P. 703.
83. Анисимова В. А., Авдюнина Н. И., Пожарский А. Ф. и др. // *ХГС*.—1980.— № 4.— С. 528.
84. Симонов А. М., Анисимова В. А., Авдюнина Н. И. А. с. 562554 СССР, 1977 // *Бюл. изобр.*—1977.— № 23.
85. Анисимова В. А., Журкина Л. И., Чуб Н. К. А. с. 904296 СССР, 1981 // *Бюл. изобр.*—1982.— № 30.
86. Анисимова В. А., Журкина Л. И., Чуб Н. К. // *ХГС*.—1983.— № 2.— С. 271.
87. Назарова З. Н. // *ЖОХ*.—1954.— Т. 24.— С. 575.
88. Gilman H., Wright G. F. // *J. Am. Chem. Soc.*—1930.— Vol. 52.— P. 1170.
89. Bauer H. // *J. Am. Chem. Soc.*—1951.— Vol. 73.— P. 5862.
90. Field K. W., Glover A. D., Moroz J. S. e. a. // *J. Chem. Educ.*—1979.— Vol. 56.— P. 269.
91. Glidewell C. // *J. Chem. Educ.*—1980.— Vol. 57.— P. 236.
92. Новые направления химии тиофена // Под ред. Я. Л. Гольдфарба.— М.: Наука.—1976.
93. Дорофеев Г. Н. // *ЖОХ*.—1961.— Т. 31.— С. 994.
94. Дорофеев Г. Н., Дуленко В. И., Антоненко Л. М. // *ЖОХ*.—1962.— Т. 32.— С. 3047.
95. Дорофеев Г. Н., Карбан В. И., Дуленко Л. В. и др. // *Изв. вузов Химия и хим. технология*.—1964.— Т. 7.— С. 432.
96. Дорофеев Г. Н., Корольченко Г. А. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*.—1962.— Т. 5.— С. 932.
97. Дорофеев Г. Н., Дуленко Л. В., Дуленко В. И. // *Укр. хим. журн.*—1963.— Т. 19.— С. 314.
98. Levine R., Heid J. V., Farrar M. W. // *J. Am. Chem. Soc.*—1949.— Vol. 71.— P. 1207.
99. Shirley D. A. *Preparation of Organic Intermediates*.— N. Y.: J. Wiley & Sons.—1951.— P. 60.
100. Вейганд-Хильгетар *Методы эксперимента в органической химии*.— М.: Химия.—1968.— С. 638.
101. Hartough H. D. *Thiophene and Its Derivatives*. In: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* // Ed. A. Weissberger.— N. Y.: Intersci.—1952.— P. 199, 498.
102. McKillop A., Bromley D., Taylor E. C. // *J. Org. Chem.*—1972.— Vol. 37.— P. 88.

103. Терентьев А. П., Беленький Л. И., Яновская Л. А.//ЖОХ.—1954.— Т. 24.— С. 1265.
104. Gronowitz S., Gjös N., Kellogg R. M. e. a.//J. Org. Chem.—1967.— Vol. 32.— N 2.— P. 463.
105. Вун-Хои Н. Р.//Апп. Chem.—1944.— Bd. 556.— S. 1.
106. Гольдфарб Я. Л., Дудинов А. А., Литвинов В. П.//Изв. АН СССР. Сер. хим.—1982.— № 10.— С. 2388.
107. Hantzsch A. R.//Lieb. Ann.—1882.— Bd. 215.— S. 1.
108. Eisner U., Kuthan J.//Chem. Rev.—1972.— Vol. 72.— P. 1.
109. Kuthan J., Kurfürst A.//Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.—1982.— Vol. 21.— N 2.— P. 191.
110. Stout D. M., Meyers A. J.//Chem. Rev.—1982.—Vol. 82.— P. 223.
111. Улдрикс Я. Р., Дубур Г. Я., Дипан И. В. и др.//ХГС.—1975.— № 9.— С. 1230.
112. Простаков Н. С., Федоров В. О., Солдатенков А. Т.//ХГС.—1979.— № 9.— С. 1098.
113. Васильевский А. Е., Шостаковский В. М., Нефедов О. М.//ХГС.—1982.— № 6.— С. 723.
114. Дорофеевко Г. Н., Кривун С. В.//Укр. хим. журн.—1963.— Т. 29.— С. 1058.
115. Dimroth K.//Angew. Chem.—1960.— Bd. 72.— S. 331.
116. Бельский И. Ф., Дорофеевко Г. Н., Простаков Н. С. и др. Гетероциклы в органическом синтезе.— Киев: Техника.—1970.— С. 108.
117. Звезда Э. А., Жданова М. П., Дорофеевко Г. Н.//Успехи химии.—1982.— Т. 51.— С. 817.
118. Balaban A., Dinculescu A., Dorofeenko G. N. e. a. Pirylium Salts: Synthesis, Reactions and Physical Properties.— N. Y.: Academic Press.—1982.
119. Katritzky A. R., Manzo R. H.//J. Chem. Soc. Perkin 2.—1981.— N 3.— P. 571.
120. Дорофеевко Г. Н., Кривун С. В.//ЖОХ.—1964.— Т. 34.— С. 105.
121. Ковалев Е. Г., Постовский И. Я., Русинов Г. Л. и др.//ХГС.—1981.— № 11.— С. 1462.
122. Haddadin M. J., Firsan S. J., Nader B. S.//J. Org. Chem.—1979.— Vol. 44.— P. 629.
123. Левина Р. Я., Величко Ф. К.//Успехи химии.—1960.— Т. 29.— № 3.— С. 929.
124. Biltz H., Wittek H.//Ber.—1921.— Bd. 54.— N 5.— S. 1035.
125. Гетероциклические соединения//Под ред. Р. Эльдерфильда.— М.: Мир.—1969.— Т. 8.— С. 162.
126. Траубе W.//Ber.—1900.— Bd. 33.— S. 3035.
127. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты.— М.: Медицина.—1971.— С. 283.
128. Krems I. J., Spoerri P. E.//Chem. Rev.—1947.— Vol. 40.— P. 279.
129. Cheeseman G. W., Werstiuk E. S.//Adv. Heterocycl. Chem.—1972.— Vol. 14.— P. 99.
130. Heyns K., Behse E., Francke W.//Chem. Ber.—1981.— Bd. 114.— N 1.— S. 240.
131. Abdel-Rahman M. O., Kira M. A., Tolba M. N.//Tetrah. Lett.—1968.— N 35.— P. 3871.
132. Quinolines.//Ed. G. Jones. N. Y.: J. Willey & Sons.— Parts 1, 2.—1982.
133. Гетероциклические соединения//Под ред. Р. Эльдерфильда. Т. 4.— М.: Ил.—1955.— С. 5, 480.
134. Препаративная органическая химия//Пер. с польск. под ред. Н. С. Вульфсона.— М.: Госхимиздат.—1959. С. 259.
135. Taylor E. C., Kalenda N. W.//J. Am. Chem. Soc.—1954.— Vol. 76.— P. 1699.

136. Keene B. R. T., Tissington P.//Adv. Heterocycl. Chem.—1971.— Vol. 13.— P. 316.
137. Badger G. M., Pearce R. C., Pettit R.//J. Chem. Soc.—1951.— P. 3199.
138. Armarego W. L. F.//Adv. Heterocycl. Chem.—1963.— Vol. 1.— P. 253.
139. Armarego W. L. F.//Adv. Heterocycl. Chem.—1979.— Vol. 24.— P. 1.
140. Cheeseman G. W., Werstiuk E. C.//Adv. Heterocycl. Chem.—1978.— Vol. 22.— P. 368.
141. Пожарский А. Ф., Старшиков Н. М.//ХГС.—1978.— № 10.— С. 1418.
142. Albert A., Brown D. J., Cheeseman G. W.//J. Chem. Soc.—1951.— N 2.— P. 474.
143. Ельцов А. В., Муравич-Александр Х. Л., Ройтштейн Л. М.//ЖОХ.—1967.— Т. 3.— № 1.— С. 205.
144. Venuti M. C.//Synthesis.—1982.— N 1.— P. 61.
145. Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В., Нанавян И. М.//ХГС.—1983.— № 11.— С. 1564.
146. Neunhoefer H., Wiley P. F. Chemistry of 1, 2, 3-Triazines and 1, 2, 4-Triazines, Tetrazines and Pentazines.— N. Y.: J. Wiley & Sons.—1978.— P. 808.
147. Iddon B., Meth-Cohn O., Scriven E. F. V. e. a.//Angew. Chem.—1979.— Bd. 91.— S. 965.
148. Karpitschka E. M., Smole G., Klötzer W.//Sci. Pharm.—1981.— Vol. 49.— P. 453.
149. Taylor E. C., Sowinski F.//J. Amer. Chem. Soc.—1968.— Vol. 90.— N 5.— P. 1374.
150. Diels O., Alder K.//Ber.—1927.— Bd. 60.— S. 716.
151. Praill P. F., Whitear A. L.//J. Chem. Soc.—1961.— P. 3573.
152. Praill P. F.//Chem. Ind.—1959.— P. 1123.
153. Balaban A. F., Nenitzescu C. D.//J. Chem. Soc.—1961.— P. 3553.
154. Шуйкин Н. И., Бельский И. Ф., Балабан А. Ф. и др.//Изв. АН СССР. Сер. хим.—1962.— С. 491.
155. Дорофеенко Г. Н., Жданов Ю. А., Дуленко В. И. и др. Хлорная кислота и ее соединения в органическом синтезе.— Ростов н/Д: Изд-во РГУ.— 1965.— С. 108—143.
156. Balaban A. F. In: New Trends in Heterocyclic Chemistry//Ed. R. B. Mitra e. a.—Amsterdam: Elsevier.—1979.— P. 79.
157. Дорофеенко Г. Н., Кривун С. В., Межерицкий В. В.//ЖОХ.—1965.— Т. 35.— С. 632.
158. Allan J. A. van, Reynolds G. A.//J. Org. Chem.—1968.— Vol. 33.— P. 1102.
159. Дорофеенко Г. Н., Назарова З. Н., Новиков В. Н.//ЖОХ.—1964.— Т. 34.— С. 3918.
160. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 6//Под ред. А. Л. Мнджояна.— Ереван: Изд-во АН АрмССР.—1964.— С. 11.
161. Katritzky A. R., Lagowski J. M. Chemistry of The Heterocyclic N-Oxides.— L., N. Y.: Academic Press.—1971.
162. Методы получения хим. реактивов и препаратов. Вып. 7.— М.: Изд-во ИРЕА.— 1963.— С. 58.
163. Boekelheide V., Linn W. J.//J. Am. Chem. Soc.—1954.— Vol. 76.— N 5.— P. 1286.
164. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 5//Под ред. А. Л. Мнджояна.— Ереван: Изд-во АН АрмССР.—1960.— С. 37.
165. Colonna M., Risaliti A.//Gazz. Chim. Ital.—1953.— Т. 83.— P. 58.
166. Meisenheimer J.//Ber.—1926.— Bd. 59 B.— S. 1848.
167. Karrer P., Stare F. J.//Helv. Chim. Acta.—1937.— Bd. 20.— S. 418.
168. Duffin G. F.//Adv. Heterocycl. Chem.—1964.— Vol. 3.— P. 2.
169. Zoltewicz J. A., Deady L. W.//Adv. Heterocycl. Chem.—1978.— Vol. 22.— P. 71.

170. Чичибабин А. Е., Зейде О. А. //ЖРФХО.—1914.—Т. 46.—С. 1216.
171. Пожарский А. Ф., Симонов А. М., Доронькин В. Н. //Успехи химии.—1978.—Т. 47.—С. 1933.
172. Синтезы органических препаратов. Сб. 4.—М.: ИЛ.—1953.—С. 94.
173. Craig L. C. //J. Am. Chem. Soc.—1934.—Vol. 56.—P. 231.
174. Butler R. N. //Chem. Rev.—1975.—Vol. 75.—P. 241.
175. Чумаков Ю. И. Пиридиновые основания.—Киев: Техника.—1965.—С. 113.
176. Чичибабин А. Е., Рязанцев М. Д. //ЖРФХО.—1915.—Т. 47.—№ 7.—С. 1580.
177. Adams R., Jones V. V. //J. Am. Chem. Soc.—1947.—Vol. 69.—P. 1803.
178. Зейде О. А. //ЖРФХО.—1918.—Т. 50.—С. 534.
179. Adams R., Schrecker A. W. //J. Am. Chem. Soc.—1949.—Vol. 71.—N 4.—P. 1186.
180. Parker E. D., Shive W. //J. Am. Chem. Soc.—1947.—Vol. 69.—N 1.—P. 63.
181. Decker H. //J. Prakt. Chem.—1893.—Bd. 47.—N 2.—S. 28.
182. Bunting J. W. //Adv. Heterocycl. Chem.—1979.—Vol. 25.—P. 1.
183. Simanek V., Preininger V. //Heterocycles.—1977.—Vol. 6.—N 4.—P. 475.
184. Binz A., Rath C. //Lieb. Ann.—1931.—Bd. 489.—S. 107.
185. Hamer F. M., Kelly M. J. //J. Chem. Soc.—1931.—P. 777.
186. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 7 //Под ред. А. Л. Миндзоюна.—Ереван: Изд-во АН АрмССР.—1966.—С. 57.
187. Brederick H., Bräuninger A., Hayer D. e. a. //Chem. Ber.—1959.—Bd. 92.—N 11.—S. 2937.
188. Cresswell R. M., Wood H. //J. Chem. Soc.—1960.—P. 4768.
189. Садыков А. С., Отрощенко О. С., Курбатов Ю. В. Синтезы органических препаратов пиридинового ряда.—Ташкент: ФАН.—1974.—С. 59.
190. Аксельрод Ж. И., Березовский В. М. //Успехи химии.—1970.—Т. 39.—№ 8.—С. 1337.
191. Курбатов Ю. В. //ХГС.—1981.—№ 5.—С. 701.
192. Русинов В. Л., Петров А. Ю., Чупахин О. Н. //ХГС.—1985.—№ 2.—С. 147.
193. Ochiai E. //J. Org. Chem.—1953.—Vol. 18.—P. 531.
194. Hamana M. //J. Pharm. Soc. Japan.—1955.—Vol. 75.—P. 135 //Chem. Abstr.—1956.—Vol. 50.—P. 1818.
195. Itai T., Ogura H. //J. Pharm. Soc. Japan.—1955.—Vol. 75.—P. 292 //Chem. Abstr.—1956.—Vol. 50.—P. 1808.
196. Mauzerall D., Westheimer F. H. //J. Am. Chem. Soc.—1955.—Vol. 77.—P. 2261.
197. Segal R., Stein G. //J. Chem. Soc.—1960.—P. 5254.
198. Dittmer D. C., Fouty R. A. //J. Am. Chem. Soc.—1964.—Vol. 86.—N 1.—P. 91.
199. Baba N., Nishiyama K., Oda J. e. a. //Agric. Biol. Chem.—1976.—Vol. 40.—N 6.—P. 1259.
200. Blankenhorn G., Moore E. G. //J. Am. Chem. Soc.—1980.—Vol. 102.—N 3.—P. 1092.
201. Brown A., Fischer H. F. //J. Am. Chem. Soc.—1976.—Vol. 98.—N 18.—P. 5682.
202. Гетероциклические соединения //Под ред. Р. Эльдерфильда. Т. 5.—М.: ИЛ.—1961.—С. 42.
203. Грандберг И. И., Кост А. Н. //Изв. Тимирязев. с.-х. акад.—1966.—№ 5.—С. 210.
204. Kost A. N., Grandberg I. I. //Adv. Heterocycl. Chem.—1966.—Vol. 6.—P. 347.

205. Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings// Ed. R. H. Wiley.—N. Y.: Wiley Intersci.—1967.
206. Wagner-Yauregg T.//Synthesis.—1976.—N 6.—P. 349.
207. Дзюмко В. М., Иванов О. В., Дарда Л. В. Методы получения хим. реактивов и препаратов. Вып. 20.—М.: Изд-во ИРЕА.—1969.—С. 194.
208. Звездина Э. А., Жданова М. П., Анисимова О. С. и др.//ХГС.—1983.—№ 5.—С. 695.
209. Buchardt O., Pedersen C. L., Svanholm U. e. a.//Acta Chem. Scand.—1969.—Vol. 23.—P. 3125.
210. Balaban A. T.//Tetrahedron.—1969.—Vol. 24.—P. 5059.
211. Крафт М. Я., Кочергин П. М., Цыганова А. М. и др. А. с. 180605 СССР, 1966//Бюл. изобр.—1966.—№ 8.
212. Крафт М. Я., Кочергин П. М., Цыганова А. М. и др. А. с. 176912 СССР, 1965//Бюл. изобр. 1965. № 24.
213. Крафт М. Я., Кочергин П. М., Цыганова А. М. и др. А. с. 201418 СССР, 1967//Бюл. изобр.—1967.—№ 18.
214. Пожарский А. Ф., Гарновский А. Д., Симонов А. М.//Успехи химии.—1966.—Т. 35.—№ 2.—С. 261.
215. Schoffeld K., Grimmett M. R., Keene B. R. T. Heteroaromatic Nitrogen Compounds. The Azoles.—L.: Cambridge University Press.—1976.
216. Grimmett M. R.//Adv. Heterocycl. Chem.—1970.—Vol. 12.—P. 104; 1980.—Vol. 27.—P. 241.
217. Chitwood H. C., Reid E. E.//J. Am. Chem. Soc.—1935.—Vol. 57.—P. 2424.
218. Першин Г. Н., Кочергин П. М., Цыганова А. М. и др.//Мед. пром. СССР.—1964.—№ 10.—С. 12.
219. Brederick H., Theilig G.//Chem Ber.—1953.—Bd. 86.—S. 88.
220. Brederick H., Effenberger F., Marquez F. e. a.//Chem. Ber.—1960.—Bd. 93.—S. 2083.
221. Weidenhagen R., Hermann R.//Ber.—1935.—Bd. 68.—S. 1953.
222. Davidson D., Weiss M., Jelling M.//J. Org. Chem.—1953.—Vol. 2.—P. 319.
223. Гарновский А. Д. Методы получения хим. реактивов и препаратов. Вып. 14.—М.: Изд-во ИРЕА.—1961.—С. 51.
224. Storey B. T., Sullivan W. W., Moyer C. L.//J. Org. Chem.—1964.—Vol. 29.—P. 3119.
225. Fargher R. G., Pyman F. L.//J. Chem. Soc.—1919.—Vol. 115.—P. 217.
226. Fargher R. G.//J. Chem. Soc.—1921.—Vol. 119.—P. 158.
227. Андрейчиков Ю. П. Исследования в области производных 2-аминоимидазола: Дис. ... канд. хим. наук.—Ростов н/Д.—1970.
228. Синтезы органических препаратов. Сб. 12.—М.: Мир.—1964.—С. 145.
229. Potts K. T.//Chem. Rev.—1961.—Vol. 61.—N 2.—P. 87.
230. Гетероциклические соединения//Под ред. Р. Эльдерфильда. Т. 7.—М.: Мир.—1965.—С. 296.
231. Русанов А. Л.//Успехи химии.—1974.—Т. 43.—№ 9.—С. 1669.
232. Freund M., Meinecke C.//Ber.—1896.—Bd. 29.—S. 2483.
233. Grundmann C., Kreutzberger A.//J. Am. Chem. Soc.—1957.—Vol. 79.—P. 2839.
234. Grundmann C., Ratz R.//J. Org. Chem.—1956.—Vol. 21.—P. 1037.
235. Бельх В. С., Бурмистров С. И.//ЖОрХ.—1972.—Т. 8.—С. 848.
236. Baiocchi L., Corsi G., Palazzo G.//Synthesis. 1978. N 9.—P. 633.
237. Агрономов А. Е., Шабаров Ю. С. Лабораторные работы в органическом практикуме.—М.: Химия.—1974.—С. 158.
238. Preston P. N.//Chem. Rev.—1974. Vol. 74.—N 3.—P. 279.
239. Phillips M. A.//J. Chem. Soc.—1929.—P. 2820.
240. Порай-Кошиц Б. А., Муравич Х. Л.//ЖОХ.—1953.—Т. 23.—С. 1583.

241. Марцоха Б. К., Пожарский А. Ф., Симонов А. М.//ЖОХ.—1964.— Т. 34.— С. 1317.
242. Беднягина Н. П., Постовский И. Я.//ЖОХ.—1960.— Т. 30.— С. 3193.
243. Büchi J., Zwicky H., Aebi A.//Arch. Pharm.—1960.— Vol. 293.— P. 758//Chem. Abstr.—1961.— Vol. 55.— P. 518.
244. Copeland R. A. B., Day A. R.//J. Am. Chem. Soc.—1943.— Vol. 65.— P. 1072.
245. Hansen G., Dehnart J. Pat. 1361778 Fr.//Chem. Abstr.—1964.— Vol. 61.— 14682.
246. Sawlewicz J., Milczarska B.//Pol. J. Pharmacol. Pharm.—1974.— Vol. 26.— P. 639.
247. Ozegowski W., Krebs D.//J. Prakt. Chem.—1965.— Vol. 30.— P. 18.
248. Phillips M. A.//J. Chem. Soc.—1928.— P. 2395.
249. Hein D. W., Alheim R. J., Leavitt J. J.//J. Am. Chem. Soc.—1957.— Vol. 79.— P. 427.
250. Порай-Кошиц Б. А., Гинзбург О. Ф., Эфрос Л. С.//ЖОХ.—1947.— Т. 17.— С. 1768.
251. Jercheid D., Fischer H., Kracht M.//Lieb. Ann.—1952.— Bd. 575.— S. 162.
252. Ridley H. F., Spickett R. G. W., Timmis G. M.//J. Heterocycl. Chem.—1965.— Vol. 2.— P. 453.
253. Weidenhagen R.//Ber.—1936.— Bd. 69.— S. 2263.
254. De Selm B. C.//J. Org. Chem.—1962.— Vol. 27.— P. 2163.
255. Reid W., Stahlhofen P.//Ber. 1957.— Bd. 90.— S. 815.
256. Эфрос Л. С., Порай-Кошиц Б. А., Фарбенштейн С. Г.//ЖОХ.—1953.— Т. 23.— С. 1691.
257. Butler A. R., Hussain I.//J. Chem. Soc. Perkin 2.—1981.— N 2.— P. 317.
258. Takahashi S., Kano H.//Chem. Pharm. Bull.—1963.— Vol. 11.— P. 1375.
259. Lettau H.//Zeit. Chem.—1970.— N 6.— S. 211.
260. Niemertowski St.//Ber.—1910.— Bd. 43.— S. 3012.
261. Bamberger E., Schieffelin A.//Ber.—1892.— Bd. 25.— S. 1354.
262. Порай-Кошиц Б. А., Кононова А. Н., Эфрос Л. С.//ЖОХ.—1954.— Т. 24.— С. 507.
263. Гарновский А. Д. Структура и реакционная способность систем, содержащих имидазольное кольцо: Дис. ... канд. хим. наук.— Харьков.—1961.
264. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. Т. 4.— М.: Мир.—1971.— С. 39.
265. Синтезы органических препаратов. Сб. 3.— М.: ИЛ.—1952.— С. 104.
266. Sachs F.//Lieb. Ann. Chem.—1909.— Bd. 365.— S. 53.
267. Пожарский А. Ф., Дальниковская В. В.//Успехи химии.—1981.— Т. 50.— № 9.— С. 1559.
268. Доналдсон Н. Химия и технология соединений нафталинового ряда.— М.: ГНТИ хим. лит-ры.—1963.— С. 291.
269. Николенко Л. Н. Лабораторный практикум по промежуточным продуктам и красителям.— М.: Высшая школа.—1965.— С. 27.
270. Пожарский А. Ф., Старшиков Н. М., Пожарский Ф. Т. и др.//ХГС.—1977.— № 7.— С. 980.
271. Старшиков Н. М., Пожарский А. Ф.//ХГС.—1980.— № 1.— С. 96.
272. Ridley H. F., Spickett R. G., Timmis G. M.//J. Heterocycl. Chem.—1965.— Vol. 2.— P. 453.
273. Старшиков Н. М., Пожарский А. Ф., Пожарский Ф. Т.//ХГС.—1977.— № 7.— С. 986.
274. Paragatian V., Baker M. B., Puma B. M. e. a.//J. Heterocycl. Chem.—1968.— Vol. 5.— P. 591.
275. Whitehurst J. S.//J. Chem. Soc.—1951.— N 1.— P. 226.
276. Jenkins G. L., Knevel A. M., Davis C. S.//J. Org. Chem.—1961.— Vol. 26.— P. 274.

277. Noetting E., Kohn K.//Chem Zentr.—Bd. 18.—S. 1095.
278. Smith P. A. S., Boyer Y. H. Org. Synth.—Coll. vol. 4.—1963.—P. 75.
279. Birkhimer E. A., Norup E. A., Bak T. A.//Acta Chem. Scand.—1960.—Vol. 14.—P. 1894.
280. Abramovitch R. A., Davis B. A.//Chem Rev.—1964.—Vol. 64.—P. 149.
281. Ley K., Seng F.//Synthesis.—1975.—N 7.—P. 415.
282. Хмельницкий Л. И., Новиков С. С., Годовикова Т. И. Химия фуросанов. Строение и синтез.—М.: Наука.—1981.
283. Хмельницкий Л. И., Новиков С. С., Годовикова Т. И. Химия фуросанов. Реакция и применение.—М.: Наука.—1983.
284. Синтезы органических препаратов. Сб. 9.—М.: ИЛ.—1959.—С. 51.
285. Heyns K., Behse E., Francke W.//Chem. Ber.—1981.—Bd. 114.—S. 240.
286. Thiazole and Its Derivatives.//Ed. J. V. Metzger. Parts 1—3.—N. Y.: Wiley Intersci.—1978.
287. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б. Методы получения хим. реактивов и препаратов. Вып. 11.—М.: Изд-во ИРФА.—1964.—С. 22.
288. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б., Сатановская Ц. И.//Мед. пром. СССР.—1963.—№ 1.—С. 35.
289. Knowles C. M., Watt G. M.//J. Org. Chem.—1942.—Vol. 7.—P. 56.
290. Эфрос Л. С., Левит Р. М.//ЖОХ.—1953.—Т. 23.—С. 1552.
291. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 10.—Ереван: Изд-во АН АрмССР.—1975.—С. 13.
292. Песин В. Г.//Успехи химии.—1970.—Т. 39.—С. 1950.
293. Очерки по химии азолов.—Ростов н/Д.: Изд-во РГУ.—1965.
294. Kikugawa Y.//Synthesis.—1981.—N 2.—P. 124.
295. Pilarski B.//Lieb. Ann. Chem.—1983.—N 6.—S. 1078.
296. Roe A. M.//J. Chem. Soc.—1963.—P. 2195.
297. Jocelyn P. C.//J. Chem. Soc.—1957.—P. 3305.
298. Haring M.//Helv. Chim. Acta.—1959.—Bd. 42.—S. 1845.
299. Mathias L. J., Burkett D.//Tetrah. Lett.—1979.—P. 4709.
300. Dou H. J. M., Metzger J.//Bull. Soc. Chim. Fr.—1976.—P. 1861.
301. Giesemann H., Halschke G.//Chem. Ber.—1959.—Bd. 92.—S. 92.
302. Kirk K. L.//J. Org. Chem.—1978.—Vol. 43.—N 22.—P. 4381.
303. Blakeley R., Kerst F., Westheimer F.//J. Am. Chem. Soc.—1966.—Vol. 88.—P. 112.
304. Schmir G. S., Jones W. M., Cohen L. A.//Biochemistry.—1965.—Vol. 4.—P. 1965.
305. Пожарский А. Ф., Марцоха Б. К., Симонов А. М.//ЖОХ.—1963.—Т. 33.—С. 1005.
306. Ситкина Л. М., Симонов А. М.//ХГС.—1966.—№ 1.—С. 143.
307. Khan M. A.//Rec. Chem. Progr.—1970.—Vol. 31.—N 1.—P. 43.
308. Birkofer L., Richter P., Ritter A.//Ber.—1960.—Bd. 93.—S. 2804.
309. Staab H. A.//Angew. Chem.—1962.—Bd. 74.—S. 407.
310. Ohta S., Okamoto M.//J. Synth. Org. Chem. Jap.—1983.—Vol. 41.—N 1.—P. 38//РЖХ.—1983.—22 Ж 276.
311. Staab H. A.//Ber.—1956.—Bd. 89.—S. 1927.
312. Reddy J. S., Mandell L., Goldstein J. H.//J. Chem. Soc.—1963.—P. 1414.
313. Staab H. A.//Ber.—1957.—Bd. 90.—S. 1320.
314. Reddy J. S.//Chem. Ind.—1965.—P. 1426.
315. Kamyoto T., Yamamoto R., Harada H. e. a.//Chem. Pharm. Bull.—1982.—Vol. 30.—N 11.—P. 4242.
316. Kamyoto T., Yamamoto R., Harada H. e. a.//Chem. Pharm. Bull.—1983.—Vol. 31.—N 4.—P. 1213.
317. La Mattina J. L., Suleske R. T., Taylor R. L.//J. Org. Chem.—1983.—Vol. 48.—N 6.—P. 897.

318. Staab H. A., Wendel K. // *Chem. Ber.*—1960.—Bd. 93.—P. 2910.
319. Staab H. A., Wendel K. // *Org. Syn.*—1968.—Vol. 48.—P. 44.
320. Staab H. A. // *Angew. Chem.—Internat. Ed.*—1962.—Vol. 1.—P. 1962.
321. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза.—М.: Мир.—Т. 2.—1970.—С. 119; Т. 5.—1971.—С. 235.
322. Препаративная органическая химии. 2-е изд.—М.: Госхимиздат.—1964.—С. 167.
323. Staab H. // *Lieb. Ann.*—1957.—Bd. 609.—S. 75.
324. Anderson G. W., Paul R. // *J. Am. Chem. Soc.*—1958.—Vol. 80.—P. 4423.
325. Birkofer L., Richter P., Ritter A. // *Chem. Ber.*—1960.—Bd. 93.—S. 2804.
326. Пожарский А. Ф., Симонов А. М. // *ЖОХ.*—1963.—Т. 33.—С. 179.
327. Simónov A. M., Pozharskii A. F., Marianovskii V. M. // *Indian. J. Chem.*—1967.—Vol. 5.—N 2.—P. 81.
328. Antonini I., Cristalli G., Franchetti P. e. a. // *Heterocycles.*—1982.—Vol. 19.—N 12.—P. 2313.
329. Hideg K., Hankovszky O. H., Mehes, G. e. a. Pat. 152439 Hung., 1965 // *Chem. Abstr.*—1966.—Vol. 64.—8195.
330. Анисимова В. А. Исследования в области производных имидазо(1,2-а)бензимидазола; Дис. ... канд. хим. наук.—Ростов н/Д.—1973.
331. Симонов А. М., Белоус А. А., Ломакин А. Н. и др. // *Журнал ВХО им. Д. И. Менделеева.*—1963.—Т. 8.—№ 6.—С. 712.
332. Пожарский А. Ф., Симонов А. М., Звездина Э. А. и др. // *ХГС.*—1969.—№ 5.—С. 869.
333. Hideg K., Hankovszky O. H. // *Acta Chim. Hung.*—1966.—Vol. 49.—P. 303.
334. Bachman G. B., Heisey L. V. // *J. Am. Chem. Soc.*—1946.—Vol. 68.—P. 2496.
335. Okuda T. // *Takugaku Zasshi.*—1960.—Vol. 80.—P. 205 // *Chem. Abstr.*—1960.—Vol. 54.—1314.
336. Эфрос Л. С., Порай-Кошиц Б. А. // *ЖОХ.*—1953.—Т. 23.—№ 4.—С. 697.
337. Родионов В. М., Ярцева Н. Г. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.*—1948.—С. 251.
338. Takahashi S., Kano H. // *Chem. Pharm. Bull.*—1963.—Vol. 11.—P. 1375.
339. Takahashi S., Kano H. // *Chem. Pharm. Bull.*—1964.—Vol. 12.—P. 282.
340. Симонов А. М., Виткевич Н. Д. // *ЖОХ.*—1960.—Т. 30.—С. 590.
341. Zeiger A. V., Joullie M. M. // *J. Org. Chem.*—1977.—Vol. 42.—N 3.—P. 542.
342. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. Т. 1.—М.: Мир.—1970.—С. 211.
343. Gösl P., Menswen A. // *Chem. Ber.*—1959.—Bd. 92.—N 10.—S. 2521.
344. Ho R. I.-F., Day A. R. // *J. Org. Chem.*—1973.—Vol. 38.—N 18.—P. 3048.
345. Fisher M. N., Linn B. O., Bochis R. J. e. a. Pat. 3839347 US, 1974 // *РЖХ.*—1975.—13 О 463 П.
346. Fisher M. N., Linn B. O., Bochis R. J. e. a. Pat. 2300521 Ger., 1973 // *Chem. Abstr.*—1973.—Vol. 79.—92229.
347. Somei M., Matsuhara N., Natsume M. // *Heterocycles.*—1975.—Vol. 3.—N 12.—P. 1142.
348. Пожарский А. Ф., Кашгаров И. С. // *ХГС.*—1970.—№ 1.—С. 111.
349. Курасов Л. А., Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В. // *ЖОрХ.*—1981.—Т. 17.—№ 9.—С. 1944.
350. Пожарский А. Ф., Комиссаров И. В., Филиппов И. Т. и др. // *Хим.-фарм. журн.*—1977.—№ 5.—С. 87.
351. Пожарский А. Ф., Дальниковская В. В., Соколов В. И. и др. // *ХГС.*—1978.—№ 8.—С. 1125.

352. Шейнкман А. К., Пожарский А. Ф., Соколов В. И. и др.//Докл. АН СССР.—1976.— Т. 226.— № 5.— С. 1094.
353. Соколов В. И., Ардашев Б. И., Кашпаров И. С. и др.//ХГС.— 1973.— № 6.— С. 849.
354. Karpitschka E. M., Smole G., Klotzer W.//Sci. Pharm.—1981.— Bd. 49.— S. 453.
355. Klotzer W., Baldinger H., Karpitschka E. M. e. a.//Synthesis.— 1982.— N 7.— P. 592.
356. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 12.— Ереван: Изд-во АН АрмССР.—1981.— С. 45.
357. Calo V., Ciminale P., Lopez L. e. a.//J. Chem. Soc. Perkin 1.—1972.— N 20.— P. 2567.
358. Lamb I. D., Pyman F. L.//J. Chem. Soc.—1924.— Vol. 125.— P. 706.
359. Прийменко Б. А., Кочергин П. М.//ХГС.—1971.— № 9.— С. 1248.
360. Lutz A. W., De Lorenzo S.//J. Heterocycl. Chem.—1967.— Vol. 4.— P. 399.
361. Hofmann K. Imidazole and Its Derivatives.— N. Y.—1953.— P. 55, 99.
362. Симонов А. М., Ситкина Л. М.//ХГС.— Сб. 1.—1967.— С. 116.
363. Pat. 6413814 Neth., 1965//Chem. Abstr.—1965.— Vol. 63.—18097 b.
364. Pat. 717639 GB, 1954//Chem. Abstr.—1955.— Vol. 49.— 15976 a.
365. Grindley R., Pyman F.//J. Chem. Soc.—1927.— P. 3128.
366. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 9.— Ереван: Изд-во АН АрмССР.—1972.— С. 22.
367. Jones R. G.//J. Am. Chem. Soc.—1949.— Vol. 71.— P. 383.
368. Эфрос Л. С.//ЖОХ.—1952.— Т. 22.— С. 1008.
369. Fischer O., Hess W.//Ber.—1903.— Bd. 36.— S. 3968.
370. Rabinowitz J. L., Wagner E. C.//J. Am. Chem. Soc.—1951.— Vol. 73.— P. 3030.
371. Fries K.//Ann.— 1927.— Bd. 454.— S. 227.
372. Ficken G. E., Fry D. J.//J. Chem. Soc.— 1963. P. 736.
373. Халецкий А. М., Песин В. Г.//ЖОХ.—1950.— Т. 20.— С. 1914.
374. Симонов А. М., Анисимова В. А.//ХГС.—1979.— № 7.— С. 867.
375. Rastogi R., Sharma S.//Synthesis.— 1983.— N 11.— P. 861.
376. Joseph L.//J. Med. Chem.—1963.— Vol. 6.— P. 601.
377. Кашпаров И. С., Пожарский А. Ф.//ХГС.—1971.— № 1.— С. 124.
378. Ютилов Ю. М., Свертилова И. А.//ХГС.—1976.— № 9.— С. 1252.
379. Harrison D., Ralph J. T., Smith A. C. B.//J. Chem. Soc.—1963.— P. 2930.
380. Manuelli C., Rechei V.//Chem. Zentr.—1900.— Bd. 71.— N 11.— S. 1207.
381. Беднягина Н. П., Постовский И. Я.//ЖОХ.—1960.— Т. 30.— С. 1431.
382. Арутюнян Э. А., Гунар В. И., Грачева Е. П. и др.//Изв. АН СССР. Сер. хим.—1969.— № 3.— С. 655.
383. Girgis N. S., Pedersen E. B.//Synthesis.—1982.— N 6.— P. 480.
384. Robins R. K.//J. Heterocycl. Chem.—1976.— Vol. 8.— P. 162.
385. Whitehead C. W., Traverso J. J.//J. Am. Chem. Soc.—1960.— Vol. 82.— P. 3971.
386. Соколов В. И., Пожарский А. Ф., Кашпаров И. С. и др.//ХГС.— 1974.— № 4.— С. 558.
387. Пожарский А. Ф., Кашпаров И. С.//ХГС.—1972.— № 6.— С. 860.
388. Анисимова В. А., Левченко М. В., Кошкинко Ю. В. и др. А. с. 952847 СССР, 1982//Бюл. изобр.—1982.— № 31.
389. Анисимова В. А., Левченко М. В., Кошкинко Ю. В. и др.//ХГС.— 1983.— № 3.— С. 419.
390. Симонов А. М., Комиссаров В. Н.//ХГС.— 1975.— № 6.— С. 826.
391. Кочергин П. М., Повстанной М. В., Прийменко Б. А. и др.//ХГС.— 1970.— № 1.— С. 129.
392. North R. J., Day A. R.//J. Heterocycl. Chem.—1969.— Vol. 6.— N 5.— P. 655.
393. Gupta R. P., Larroquellie C. A., Agrawal K. C.//J. Med. Chem.— 1982.— Vol. 25.— P. 1342.

394. Тишлер М., Становник Б.//ХГС.—1980.— № 5.— С. 579.
395. Stanovnik B.//RAD Jugosl. znan. i umjetn. Kem. znan.—1983.— N 2.— P. 163.
396. Roussel P., Metzger J.//Bull. Soc. Chim. France.—1962.— P. 2075.
397. Михайлов Б. М., Броницкая В. П.//ЖОХ.—1957.— Т. 27.— С. 726.
398. Тертов Б. А., Бурыкин В. В., Коблик А. В.//ХГС.—1972.— № 11.— С. 1552.
399. Kivic K. L.//J. Org. Chem.—1978.— Vol. 43.— N 22.— P. 4381.
400. Storey B. T., Sullivan W. W., Moyer C. L.//J. Org. Chem.—1964.— Vol. 29.— P. 3118.
401. Ситкина Л. М. Исследования в области N-арилмидазолов. Дисс. ... канд. хим. наук.— Ростов н/Д.—1967.— С. 103.
402. Attenburrow J., Cameron A. F. B., Chapman J. H. e. a.//J. Chem. Soc.—1952.— P. 1094.
403. Fatiadi A. J.//Synthesis.—1976.— N 2.— P. 65—104; N 3.— P. 133—168.
404. Зубенко А. А. Синтез и превращения 2-этилбензимидазолов: Дисс. ... канд. хим. наук.— Ростов н/Д.—1977.
405. Попов И. И., Симонов А. М., Зубенко А. А.//ХГС.—1976.— № 8.— С. 1145.
406. Джонсон А. Химия илидов.— М.: Мир.—1969.
407. Органические реакции. Т. 14.— М.: Мир.—1967.— С. 287.
408. Bloom A., Day A.//J. Org. Chem.—1939.— Vol. 4.— P. 14.
409. Overberger C. G., Kusters B., Pierre T. St.//J. Polim. Sci.—A-15.—1967.— Vol. 5.— N 8.— P. 1987.
410. Попов И. И., Нарежная В. Н., Зубенко А. А.//ХГС.—1978.— № 8.— С. 1104.
411. Пушкина Л. Н., Мазалов С. А., Постовский И. Ф.//ЖОХ.—1962.— Т. 32.— С. 2624.
412. Le Bris M. T., Wahl H., Jambu T.//Bull. Soc. Chim. France.—1959.— P. 342.
413. Rupe H., Pedrini F., Collin A.//Helv. Chim. Acta.—1932.— Vol. 15.— P. 1324.
414. Covindachari T. R., Nagarajan K.//Indian J. Chem.—1964.— Vol. 2.— P. 169//Chem. Abstr.—1964.— Vol. 61.—3092.
415. Biddle P., Lane E. S., Willans J. L.//J. Chem. Soc.—1960.— P. 2369.
416. Arold H., Gauss W., Neukaeter H. H. e. a. Pat. 3013277 Ger., 1981//Chem. Abstr.—1982.— Vol. 96.—6732.
417. Weiss S., Michaud H., Prietzel H. e. a.//Angew. Chem.—1973.— Bd. 85.—N 19.—S. 866.
418. Юнусов С. Ю., Кадыров Ч. Ш., Хасанов С. А. и др. А. с. 453405 СССР, 1974//Бюл. изобр.—1974.— № 46.
419. Ельцов А. В., Кривожейко К. М., Колесова М. Б.//ЖОрХ.—1967.— Т. 3.— С. 1518.
420. Реакции серы с органическими соединениями//Под ред. М. Г. Воронкова.— Новосибирск: Наука.—1979.
421. Duffin C. F., Kendell J. D.//J. Chem. Soc.—1956.— P. 361.
422. Ельцов А. В., Кривожейко К. М.//ЖОрХ.—1966.— Т. 2.— С. 189.
423. Knobloch W., Rintelien K.//Arch. Pharm.—1958.— Bd. 291.— S. 180//Chem. Abstr.—1959.— Vol. 53.—3197.
424. Cheesman G. W. H.//J. Chem. Soc.—1964.— P. 4645.
425. Sasaki T., Ando K.//Yuki Gosei Kagaku Kyokai Sni.—1968.— Vol. 26.— P. 70//Chem. Abstr.—1968.— Vol. 69.—43859.
426. Цупак Е. Б., Вихрянова И. В.//ХГС.—1984.— № 12.— С. 1695.
427. Миниши Ф., Порта О.//Журнал ВХО им. Д. И. Менделеева.—1979.— Т. 24.— № 2.— С. 134.
428. Minicsi F., Porta O.//Chem. Ind.—1980.— Vol. 62.— N 10.— P. 369.
429. Minicsi F., Porta O.//Adv. Heterocycl. Chem.—1974.— Vol. 16.— P. 123.

430. Tiecco M.//Accounts Chem. Res.—1980.— Vol. 13.— N 2.— P. 51.
431. Tiecco M.//Pure Appl. Chem.—1981.— Vol. 53.— P. 239.
432. Далгатов Д. Д., Симонов А. М.//ЖОХ.—1963.— Т. 33.— С. 1007.
433. Захарова Н. А., Порай-Кошиц Б. А., Эфрос Л. С.//ЖОХ.—1953.— Т. 23.— С. 1225.
434. Hensel H. R.//Chem. Ber.—1965.— Bd. 98.— S. 1325.
435. Chase B. H., Evans J. M.//J. Chem. Soc.—1964.— P. 4825.
436. Pozharskii A. F., Zvezdina E. A., Simonov A. M.//Tetrah. Lett.—1967.— N 23.— P. 2219.
437. Пожарский А. Ф., Звездина Э. А., Андрейчиков Ю. П. и др.//ХГС.—1970.— № 9.— С. 1267.
438. Пожарский А. Ф. Исследования в области N-гетероароматических аминов: Дис. ... докт. хим. наук.— Ростов н/Д.—1972.
439. Симонов А. М., Виткевич Н. Д., Марцоха Б. К.//ЖОХ.—1960.— Т. 30.— С. 3062.
440. Лебедев О. В., Епишина Л. В., Севостьянова В. В. и др. А. с. 177897 СССР, 1965//Бюл. изобр.—1966.— № 2.
441. Veaman A., Tautz W., Gabriel T. e. a.//Antimicrobial Agents and Chemotherapy.—1965.— P. 469.
442. Пожарский А. Ф., Звездина Э. А., Симонов А. М.//ХГС.—1967.— № 1.— С. 184.
443. Hoggarth E.//J. Chem. Soc.—1949.— P. 3311.
444. Беднягина Н. П., Постовский И. Я.//ЖОХ.—1956.— Т. 26.— С. 2279.
445. Тюрenkova Г. Н., Беднягина Н. П.//ЖОрХ.—1965.— Т. 1.— С. 136.
446. Lindsey J. S., Schreiman I. C., Hsu H. C. e. a.//J. Org. Chem.—1987.— Vol. 52.— P. 827.
447. Adler A. D., Longo F. R., Finarelli J. D. e. a.//J. Org. Chem.—1967.— Vol. 32.— P. 476.

Введение	3	[1,2-а] бензимидазолил-3)-пропионовой кислоты	28
Глава 1. л-Избыточные гетероциклы	5	5-Бромфурфурол	28
1.1. Методы синтеза	5	1,1,6,6,11,11,16,16 -Октаметил-21, 22,23,24-тетраоксакватерен	29
Пиррол	5	2-Ацетилтиофен	30
1-Фенилпиррол	6	2-Бромтиофен	31
2,5-Диметилпиррол	6	2-Тиофенкарбоновая кислота	32
2,4-Диметил-3,5-диэтоксикарбонилпиррол	7	Глава 2. л-Дефицитные гетероциклы	33
4,5,6,7-Тетрагидроиндол	9	2.1. Методы синтеза	33
2-Фенилиндол	10	2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(м-нитрофенил) пиридин	33
2,3-Диоксониндол (изатин)	11	2,6-Диметил-3,5-диэтоксикарбонилпиридин	34
2-Фенилиндолизин	13	4-Метил-2,3,6-трифенилпиридин	35
1,2-Дифенилимидазо[1,2-а] бензимидазол	13	2,6-Диметил-3-хлорпиридин	37
9-Метил-2-фенилимидазо[1,2-а] бензимидазол	14	2,4,6-Триметилпиридин (коллидин)	38
Фуран	15	2,4,6-Трифенилпиридин	38
2,5-Диметокси-2,5-дигидрофуран	17	3,6-Дифенил-4-метилпиридазин	39
2-Ацетил-3,5-диметилфуран	18	N-Метилбарбитуровая кислота	40
2-Тиоксо-1,3-дитиол	18	1,3-Диметил-5,6-диаминоурацил	41
Тетратиофульвален	19	Пиразин-2,3-дикарбоновая кислота	43
Фенотиазин	21	3,6-Дифенил-1,2,4,5-тетразин	44
1.2. Реакции по гетероатомам	22	6-Хлорхинолин	45
1-Ацетилпиррол	22	Фенаптридин	47
1-Метилиндол	22	Хиназолин	48
1-Бензилиндол	23	Хиноксалин	49
9-Винилкарбазол	23	5Н,6Н,7Н,8Н,-5,7-Диметилпиримидо[4,5-е] [1,2,4] триазин-6,8-дион (изофосфенулин)	50
1.3. Реакции электрофильного замещения у атомов углерода	24	2,4,6-Триметилпирилий перхлорат	51
2-Формилпиррол	24	2,4,6-Трифенилпирилий перхлорат	53
3-Формилиндол	25	2.2. Реакции по гетероатомам	54
3-Диметиламинометилиндол (грамин)	26	N-оксид пиридина	54
9-Метил-2-фенил-3-формилимидазо[1,2-а] бензимидазол	27	N-оксид 2-метилпиридина	55
Амид 3-(9-метил-2-фенилимидазо		N-оксид хинолина	56
		1-Бензил-3-карбамоилпиридиный хлорид	57

2.3. Реакции нуклеофильного замещения	57	Бензо-2,1,3-оксадиазол-1-оксид (бензофуруксан)	91
2-Аминопиридин	57	2-Аминотиазол	92
2-Бромпиридин	59	2-Амино-4-метилтиазол	92
2-Пиридон	60	Бензотиазол	93
6-Метил-2-пиридон	61	Бензо-2,1,3-тиадиазол	95
1-Метил-2-пиридон	62	3.2. Реакции по гетероатомам	95
N-оксид 4-хлорпиридина	63	1-Метилимидазол	95
2,4,6-Трихлорпиримидин	64	1-Трифенилметилимидазол	96
6-Хлорурацил	65	1-Фенилимидазол	97
2-Аминохинолин	66	1-Триметилсилилимидазол	98
2.4. Другие реакции	67	1-Ацетилимидазол	99
2-Гидроксиметилпиридин	67	N,N'-карбонилдимидазол	99
N-оксид 4-нитропиридина	68	1-Метилбензимидазол	100
4-Нитропиридин	68	1,5,6-Триметилбензимидазол	101
1-Бензил-1,4-дигидроникотинамид	69	1-(2-N-Диэтиламиноэтил) бензимидазол	102
Глава 3. л-Амфотерные гетероциклы	70	1-Пиперидинометилбензимидазол	103
3.1. Методы синтеза	70	1-(2-Цианоэтил) бензимидазол	103
3,5-Диметилпиразол	70	1-Метоксибензимидазол	104
3,5-Дифенилпиразол	71	2-Амино-1-метилбензимидазол	105
2-Метилимидазол	72	1,2-Диаминобензимидазол	106
4(5)-Фенилимидазол	74	1-Метилперимидин	107
4,5-Дифенилимидазол	74	1-Метил-2-фенилперимидин	108
2-Аминоимидазол сульфат	75	1,3-Диметилперимидон	109
1,2,4-Триазол	76	7-Аминотеофиллин	110
Индазол	77	3.3. Реакции электрофильного замещения	111
2-Метилбензимидазол	78	4(5)-Бромимидазол	111
2-Метил-1-фенилбензимидазол	79	2-Бром-4,5-дифенилимидазол	112
2-Гидроксиметилбензимидазол	80	4,5-Дихлоримидазол	113
2-Цианометилбензимидазол	81	2-Гидроксиметил-1-метилимидазол	114
2-Фенилбензимидазол	82	5(6)-Нитробензимидазол	115
2-(2-Пиридил) бензимидазол	83	5,6-Динитро- и 4,6-динитробензимидазолы	116
2-(2-Фурил) бензимидазол	83	4-Нитробензо-2,1,3-тиадиазол	117
2-Бензимидазолон	84	3.4. Реакции нуклеофильного замещения	117
N-оксид бензимидазола	85	2-Амино-1,5,6-триметилбензимидазол	117
Нафто[1,2-d]имидазол	86	2-Амино-1-(2-диэтиламиноэтил)-	
Бензотриазол	87		
Перимидин	87		
2-Фенилперимидин	89		
Бензоксазол	90		

бензимидазол	118	2-Винилбензимидазол	129
1-Метилбензимидазолон	119	1-Метил-2-стирилбензимидазол	130
2-Хлорбензимидазол	120	2-Аминобензимидазол	130
6-Фениламинопурин	121	1-Метилбензимидазолин-2-тион	131
1,3-Диметил-2,3-дигидроперимидин	122	Бензимидазол-2-сульфокислота	132
1,3-Диметилперимидон и 1,3-диметил-2,3-дигидроперимидин	123	2-Ацетилбензимидазол	132
1H-2,3-Дигидроимидазо [1,2-a]-бензимидазол	124	1-Метил-2-формилбензимидазол	133
2-Бромтиазол	125	2-Нитро- и 2,2'-азобензимидазол	134
		4,5,6,7-Тетрагидробензимидазол	136
		Бензо [1,2-d: 4,5-d'] диимидазол	137
		2-Метансульфонилбензимидазол	138
		мезо-Тетрафенилпорфирин	139
3.5. Превращения функциональных групп и другие реакции	126	Указатель	142
2-Амино-1-метилимидазол	126	Литература	143
1-Метил-2-формилимидазол	128		

Александр Федорович Пожарский
Вера Алексеевна Анисимова
Евгений Борисович Цупак

ПРАКТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ ПО ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Редактор А. П. Никаноров
Технический редактор Н. П. Соловьева
Корректор И. В. Кулик
Обложка О. Р. Барского